

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МУДРА УЛЯНА ОЛЕГІВНА

УДК 612.015.1/.35+612.12]-02:616-002.78-06:616.36-003.826

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ТА ТЕРМОГРАФІЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ
ПЕРЕБІГУ ПОДАГРИ І ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ПРИ
ПОЄДНАННІ ЇЇ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Мудра У.О.

Науковий керівник: Андрейчин Сергій Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Мудра У.О. Клініко-біохімічні та термографічні критерії оцінки перебігу подагри і вдосконалення лікування при поєднанні її з неалкогольним стеатогепатитом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуального наукового та практичного завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на подагру та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом шляхом включення в комплексну терапію вуглецевого ентеросорбенту на підставі виявлення термографічних критеріїв цих станів і вивчення впливу лікування на динаміку клініко-лабораторних проявів вказаної патології.

При поєднанні подагри з неалкогольним стеатогепатитом порівняно з подагрою без патології печінки зростали число уражених суглобів ($5,36 \pm 0,38$ і $3,75 \pm 0,30$, відповідно $p < 0,05$), клінічна вираженість їх змін, частота загострень протягом року ($4,67 \pm 0,19$ і $3,03 \pm 0,23$, $p < 0,05$), переважав важкий перебіг захворювання (31 і 11 %), мав місце інтенсивніший біль за візуально-аналоговою шкалою ($69,21 \pm 1,04$ і $56,34 \pm 1,00$, $p < 0,05$), була вищою активність подагри за шкалою GAS ($p < 0,05$). Для коморбідного перебігу подагри з неалкогольним стеатогепатитом характерний частіший розвиток астено-вегетативного (100 і 80 %), диспепсичного (98,3 і 33,8 %) синдромів, відчуття болю (74,1 та 7,7 %) і важкості в правому підребер'ї та епігастрії (87,9 й 13,8 % відповідно).

У хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом мають місце клініко-лабораторні прояви порушення пуринового обміну, інтенсивності запалення, метаболічних змін, ендогенної інтоксикації. Це проявляється підвищенням концентрації у сироватці крові сечової кислоти в 1,4 рази, С-реактивного білка в 1,7 рази, швидкості осідання еритроцитів в 1,5 рази та лейкоцитів в 1,59 рази на тлі супутнього неалкогольного стеатогепатиту порівняно з пацієнтами без патології печінки ($p < 0,05$). Наявність у пацієнтів з подагрою неалкогольного стеатогепатиту сприяє збільшенню вмісту загального білірубіну, активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глікемії, зниженню вмісту загального білка, дис- та гіперліпідемії (зростання у крові загального холестеролу, проатерогенного холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, зниження протиатерогенного холестеролу ліпопротеїнів високої щільності). Встановлено зростання показників ендогенної інтоксикації (молекул середньої маси 254 у 1,62 рази, молекул середньої маси 280 в 1,73 рази і лейкоцитарного індексу інтоксикації в 1,16 рази у сироватці крові у пацієнтів із супутнім неалкогольним стеатогепатитом ($p < 0,05-0,001$). Підтверджено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом сечової кислоти у сироватці крові та швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,33$, $p < 0,05$), загальним білірубіном ($r = 0,30$, $p < 0,05$), аланінамінотрансферазою ($r = 0,42$, $p < 0,05$), аспартатамінотрансферазою ($r = 0,34$, $p < 0,05$), триацилгліцеролами ($r = 0,47$, $p < 0,05$), холестеролом ліпопротеїнів дуже низької щільності ($r = 0,47$, $p < 0,05$), негативний зв'язок – із вмістом загального білка ($r = -0,39$, $p < 0,05$), молекулами середньої маси 254 ($r = 0,50$, $p < 0,05$), молекулами середньої маси 280 ($r = 0,40$, $p < 0,05$).

Подагра в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, що проявляється вірогідним ($p < 0,05-0,001$) збільшенням вмісту в крові малонового діальдегіду у 2,08 рази та зниженням активності супероксиддисмутази в 1,35 рази порівняно з хворими без ураження печінки ($p < 0,001$). Поряд з цим

підвищується синтез церулоплазміну в 1,68 рази, активність каталази в 1,46 рази ($p < 0,001$). Цитокиновий профіль у хворих на подагру та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом свідчить про зростання концентрації інтерлейкінів 1β , 10 та фактора некрозу пухлин- α в сироватці крові, причому в пацієнтів із супутнім неалкогольним стеатогепатитом ці показники були вищі ($p < 0,001$), ніж без ураження печінки. Вміст інтерлейкіну 1β зріс в 2,17 рази, фактора некрозу пухлин- α – в 1,41 рази, інтерлейкіну 10 – в 1,39 рази порівняно з хворими без неалкогольного стеатогепатиту ($p < 0,05$). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом сечової кислоти та малонового діальдегіду ($r = 0,49, p < 0,05$), церулоплазміну ($r = 0,55, p < 0,05$), каталази ($r = 0,49, p < 0,05$), негативний – з супероксиддисмутазою ($r = -0,34, p < 0,05$), інтерлейкіном 1β ($r = 0,46, p < 0,05$), фактором некрозу пухлин- α ($r = 0,51, p < 0,05$), інтерлейкіном 10 ($r = 0,37, p < 0,05$).

При подагрі та її поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом відбувається інтенсивне інфрачервоне випромінювання над ураженим суглобом. На термограмах воно проявляється термоасиметрією із зоною гіпертермії з чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищують видиму гіперемію. Температурний градієнт у вогнищі запалення коливається від $1,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $5,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($(4,35 \pm 0,13)\text{ }^{\circ}\text{C}$) порівняно із симетричними здоровими ділянками тіла обстежуваних та не залежить від локалізації і тривалості захворювання. Результати дослідження показали тенденцію до більших середніх значень перепаду температури у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом ніж з однією подагрою, але істотної різниці між температурними градієнтами в цих групах не виявлено ($p > 0,05$). Температурний градієнт у пацієнтів з подагрою і супутнім неалкогольним стеатогепатитом становив $(4,41 \pm 0,14)\text{ }^{\circ}\text{C}$, що в 11,9 рази перевищував контроль ($p < 0,001$).

Застосування в комплексному лікуванні хворих на подагру та її поєднанням з неалкогольним стеатогепатитом 10-добового курсу

ентеросорбційної терапії з використанням вуглецевого ентросорбенту супроводжується зменшенням клініко-лабораторних проявів захворювання, таких як інтенсивність болю (за візуально-аналоговою шкалою), важкість і дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії, диспепсичні явища, астено-вегетативні прояви, здуття живота, болючість при пальпації в правому підребер'ї. Також мало місце зниження рівнів сечової кислоти, С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитів, молекул середньої маси 254, молекул середньої маси 280 та лейкоцитарного індексу інтоксикації, малонового діальдегіду, церулоплазміну, каталази, інтерлейкінів 1 β , 10, фактора некрозу пухлин- α , підвищення активності супероксиддисмутази у сироватці крові хворих ($p < 0,05 - 0,001$).

Після проведеного лікування у пацієнтів з подагрою та її поєднанням з неалкогольним стеатогепатитом нормалізація теплового малюнка відстає від клінічного одужання (63,2 і 80,6 %). З регресом клінічних проявів на термограмах вогнище гіпертермії зменшується в розмірах, втрачається чіткість його контурів, знижується інтенсивність випромінювання.

Наукова новизна отриманих результатів. Дослідження впливу неалкогольного стеатогепатиту на клінічні прояви і перебіг подагри виявило, що наявність супутньої патології зумовлює важчий перебіг основного захворювання і це супроводжується суттєвим підвищенням інтенсивності суглобового синдрому та зниженням функціональної активності хворих.

Обтяжливий вплив супутнього неалкогольного стеатогепатиту на клінічну картину і перебіг подагри проявлявся метаболічними порушеннями, змінами пуринового обміну, маркерів системного запалення, ендотоксикозу і цитокінів, які при такому поєднанні значно перевищували аналогічні показники хворих на подагру без клінічно-значущих супутніх захворювань. Має місце дисбаланс між показниками перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи.

Встановлено термографічну семіотику подагри у фазі загострення та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом із врахуванням особливостей запального процесу.

Отримано нові наукові дані стосовно ефективності комплексного лікування хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом з використанням вуглецевого ентеросорбенту карболайн.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення вмісту показників ендогенної інтоксикації, а саме, молекул середньої маси 254, молекул середньої маси 280, лейкоцитарного індексу інтоксикації, малонового диальдегіду, супероксиддисмутази, церулоплазміну, каталази, інтерлейкіну 1 β , фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну 10, при обстеженні хворих на подагру без та при поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом дає змогу підвищити об'єктивну оцінку стану конкретного пацієнта і доповнити загальноприйняте комплексне лікування відповідними патогенетичними засобами.

Встановлено можливість ефективного використання методу термографії в обстеженні хворих на подагру (патент України № 138317 на корисну модель), а також для оцінки повноти одужання і прогнозування загострень. Запропоновано для покращення ефективності комплексної терапії хворих на подагру у фазі загострення використовувати вуглецевий ентеросорбент карболайн у вигляді дрібних гранул по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів, що дає змогу знизити рівень ендогенної інтоксикації, активність перекисного окиснення ліпідів-антиоксидантної системи (патент України № 143644 на корисну модель), покращити показники цитокінової системи (патент України № 143649 на корисну модель).

Ключові слова: подагра, неалкогольний стеатогепатит, ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів, термографія, ентеросорбент.

ANNOTATION

Mudra U. O. Clinical, biochemical and thermographic criteria for assessing the course of gout in combination with non-alcoholic steatohepatitis and improving treatment. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on a specialty 222 “Medicine” (22 Health care) – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, 2020.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The thesis presents a theoretical generalization and a new practical solution to the current scientific and practical problem of internal medicine – increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with gout and its combination with nonalcoholic steatohepatitis by including in complex therapy enterosorbent based on the detection of thermographic criteria treatment for the dynamics of clinical and laboratory manifestations of this pathology.

When combining gout with non-alcoholic steatohepatitis compared with gout without liver pathology, the number of affected joints increased 5.36 ± 0.38 and 3.75 ± 0.30 , respectively, $p < 0.05$), the clinical severity of their changes, the frequency of exacerbations during the year 4.67 ± 0.19 and 3.03 ± 0.23 , $p < 0.05$), severe disease prevailed (31 and 11 %), there was more intense pain on a visual-analog scale 69.21 ± 1.04 and 56.34 ± 1.00 , $p < 0.05$), there was a higher activity of gout on the GAS scale ($p < 0.05$). Comorbid gout and nonalcoholic steatohepatitis are characterized by more frequent development of astheno-vegetative (100 and 80 %), dyspeptic (98.3 and 33.8 %) syndromes, pain (74.1 and 7.7 %) and heaviness in the right hypochondrium and epigastrium (87.9 and 13.8 %, respectively).

In patients with gout in combination with non-alcoholic steatohepatitis there are clinical and laboratory manifestations of disorders of purine metabolism, the intensity of inflammation, metabolic changes, endogenous intoxication. This is

manifested by an increase in serum concentrations of uric acid by 1.4 times, C-reactive protein by 1.7, erythrocyte sedimentation rate by 1.5 and leukocytes by 1.59 times on the background of concomitant nonalcoholic steatohepatitis compared with patients without liver pathology ($p < 0.05$). The presence of non-alcoholic steatohepatitis in patients with gout increases the level ($p < 0.05$) of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glycemia, decreases total protein content, dys- and hyperlipidemia (increase in blood total cholesterol, proatherogenic low-density lipoprotein, decrease in antiatherogenic high-density lipoprotein). There was an increase in endogenous intoxication (average weight molecules 254 by 1.62 times, average weight molecules 280 by 1.73 times and leukocyte intoxication index by 1.16 times in the serum of patients with concomitant non-alcoholic steatohepatitis ($p < 0.05$ – 0.001). The positive correlation of medium strength between serum uric acid levels and erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.33$, $p < 0.05$), total bilirubin ($r = 0.30$, $p < 0.05$), alanine aminotransferase ($r = 0.42$, $p < 0.05$), aspartate aminotransferase ($r = 0.34$, $p < 0.05$), triglycerides ($r = 0.47$, $p < 0.05$), very low density lipoproteins = 0.47 , $p < 0.05$), negative relationship – with total protein ($r = -0.39$, $p < 0.05$), molecules of average weight 254 ($r = 0.50$, $p < 0.05$), molecules of average weight 280 ($r = 0.40$, $p < 0.05$) was confirmed.

Gout in combination with non-alcoholic steatohepatitis is accompanied by activation of free radical processes, which is manifested by a probable ($p < 0.05$ – 0.001) increase in malondialdehyde in 2.08 and a decrease in superoxide dismutase activity by 1.35 times compared with patients without liver damage ($p < 0.001$). Along with this, the synthesis of ceruloplasmin increases by 1.68 times, catalase activity – by 1.46 times ($p < 0.001$). The cytokine profile in patients with gout and its combination with nonalcoholic steatohepatitis indicates an increase in the concentration of interleukins 1β , 10 and tumor necrosis factor- α in the blood serum, and in patients with concomitant nonalcoholic steatohepatitis, these values were higher ($p < 0.001$) than without liver damage. The content of interleukin 1β increased by 2.17 times, tumor necrosis factor- α – by 1.41 times, interleukin 10 –

by 1.39 times compared with patients without nonalcoholic steatohepatitis ($p < 0.05$). A positive correlation of medium strength between the levels of uric acid and malondialdehyde ($r = 0.49$, $p < 0.05$), ceruloplasmin ($r = 0.55$, $p < 0.05$), catalase ($r = 0.49$, $p < 0.05$), negative – with superoxide dismutase ($r = -0.34$, $p < 0.05$), interleukin 1 β ($r = 0.46$, $p < 0.05$), tumor necrosis factor- α ($r = 0.51$, $p < 0.05$), interleukin 10 ($r = 0.37$, $p < 0.05$) was detected.

Intense infrared radiation over the affected joint occurs when gout and its combination with non-alcoholic steatohepatitis. On thermograms, it is manifested by thermo-asymmetry with a zone of hyperthermia with clear contours in the form of light spots that exceed the visible hyperemia. The temperature gradient in the site of inflammation ranges from 1.8 to 5.7 C (4.35 ± 0.13) °C compared to symmetrical healthy areas of the body of the examined patients and does not depend on the location and duration of the disease. The results of the study showed a tendency to higher average values of temperature difference in patients with gout in combination with non-alcoholic steatohepatitis than with gout alone, but no significant difference between temperature gradients in these groups was found ($p > 0.05$). The temperature gradient in patients with gout with concomitant nonalcoholic steatohepatitis was (4.41 ± 0.14) °C, which was 11.9 times higher than the control ($p < 0.001$).

The use of a 10-day course of enterosorption therapy with the use of carbon enterosorbent in the complex treatment of patients with gout and its combination with non-alcoholic steatohepatitis is accompanied by a decrease in clinical and laboratory manifestations of the disease, such as pain intensity (on a visual-analog scale), heaviness and discomfort in the right hypochondrium and epigastrium, dyspepsia, astheno-vegetative manifestations, flatulence, pain on palpation in the right hypochondrium. There is also a decrease in levels of uric acid, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocytes, average weight molecules 254, average weight molecules 280 and leukocyte intoxication index, malondialdehyde, ceruloplasmin, catalase, interleukins 1 β , 10, tumor necrosis factor- α , increased superoxide dismutase activity in the serum of patients ($p < 0.05$ – 0.001).

After treatment of patients with gout and its combination with non-alcoholic steatohepatitis, the normalization of the thermal pattern lags behind clinical recovery (63.2 and 80.6 %). With the regression of clinical manifestations on thermograms, the focus of hyperthermia decreases in size, the clarity of its contours is lost, the radiation intensity decreases.

Scientific novelty of the results obtained. A study of the effect of nonalcoholic steatohepatitis on the clinical manifestations and course of gout found that the presence of concomitant pathology causes a severe course of the underlying disease and is accompanied by a significant increase in the intensity of the joint syndrome and reduced functional activity of patients.

The aggravating effect of concomitant nonalcoholic steatohepatitis on the clinical picture and gout course was manifested by metabolic disorders, changes in purine metabolism, markers of systemic inflammation, endotoxemia and cytokines, which in this combination significantly exceeded those of patients with gout without clinically significant comorbidities. We can see imbalance between lipid peroxidation and antioxidant system.

Thermographic semiotics of gout in the acute phase and its combination with non-alcoholic steatohepatitis was established, taking into account the peculiarities of the inflammatory process.

New scientific data on the effectiveness of comprehensive treatment of patients with gout in combination with non-alcoholic steatohepatitis using carbon enterosorbent carboline were obtained.

The practical significance of the results obtained. Determination of the content of endogenous intoxication indicators, namely average weight molecules 254, average weight molecules 280, leukocyte intoxication index, malondialdehyde, superoxide dismutase, ceruloplasmin, catalase, interleukin 1 β , tumor necrosis factor- α , interleukin 10 in the examination of patients with gout without and in combination with nonalcoholic steatohepatitis allows to increase objective assessment of the condition of a particular patient and supplement the generally accepted comprehensive treatment with appropriate pathogenetic agents.

The possibility of effective use of the thermography method in the examination of patients with gout (Patent of Ukraine No. 138317 for a utility model), as well as to assess the completeness of recovery and predict exacerbations. It is proposed to use the carbonic enterosorbent carboline in the form of small granules 1 teaspoon 3 times a day for 10 days to improve the effectiveness of complex therapy of patients with gout in the acute phase, which allows to reduce the level of endogenous intoxication, activity of lipid peroxidation-antioxidant system (Patent of Ukraine No. 143644 for utility model), to regulate the cytokine system (Patent of Ukraine No. 143649 for utility model).

Key words: gout; non-alcoholic steatohepatitis; endogenous intoxication; lipid peroxidation; thermography; enterosorbent.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Андрейчин СМ, Мудра УО, Чернець ТЮ. Клінічне значення термографії при хронічному подагричному артриті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;2:44–8.
2. Мудра УО, Андрейчин СМ. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Медична та клінічна хімія. 2019;3:64–70.
3. Mudra UO. Gout and nonalcoholic fatty liver disease: effect of enterosorption's addition to common treatment. International Journal of Medicine and Medical Research. 2019;5(2):40–6.
4. Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1):10–17.
5. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з подагрою та неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;1:40–5.

6. Mudra U, Andreychyn S. The effectiveness of complex therapy in patients with gout using carbon enterosorbent. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(7):138–147.

7. Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ИИ, Корильчук НИ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. *Georgian Medical News*. 2020;6(303):97–102.

8. Андрейчин СМ, Мудра УО, винахідники; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту. Патент України № 138317. 2019 Лист 25.

9. Андрейчин СМ, Мудра УО, винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, патентовласник. Спосіб корекції порушень цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру. Патент України № 143649. 2020 Серп 10.

10. Мудра УО, Андрейчин СМ, винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, патентовласник. Спосіб корекції функціонального стану антиоксидантної системи захисту в пацієнтів на подагру. Патент України № 143644. 2020 Серп 10.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Мудра УО. Клініко-термографічна оцінка суглобового синдрому при подагрі в період загострення. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовтень 11-12; Тернопіль. Тернопіль: 2018, с. 41–42.

12. Мудра У. Медична термографія та її застосування у клінічній практиці. Матеріали XXII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2018 квітень 23-25; Тернопіль. Тернопіль: 2018, с. 20.

13. Мудра У. Клініко-термографічні зміни при хронічному подагричному артриті. Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 квітень 15-17; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 17.

14. Андрейчин СМ, Мудра УО. Динаміка змін показників ендогенної інтоксикації у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки при застосуванні ентеросорбції. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Актуальні питання фармакології та фармакотерапії; 2019 вересень 26-27; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 3–4.

15. Мудра УО, Кміта ВВ. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на клінічний перебіг подагри та якість життя пацієнтів. Матеріали VII Наукового симпозиума з міжнародною участю. Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення; 2019 жовтень 8-9; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 82.

16. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни показників цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру при застосуванні ентеросорбції. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. Science, society, education: topical issues and development prospects; 2019 грудень 16-17; Харків. Харків: 2019, с. 71–75.

17. Мудра УО. Прооксидантно-антиоксидантний статус у хворих на подагру при застосуванні комбінованої терапії. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції. YOUNG SCIENCE 2.0; 2020 лютий 19; Київ. Київ: 2020, с. 52–54.

18. Мудра УО. Вплив супутньої патології печінки на клінічний перебіг подагри. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. Priority directions of science development; 2020 березень 2-3; Львів. Львів: 2020, с. 94–95.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних позначень, скорочень і термінів.....	16
Вступ.....	18
Розділ 1 Огляд літератури.....	25
1.1 Сучасні дані про етіологію, патогенез, клінічні прояви та терапію подагри.....	25
1.2 Клініко-патогенетичні особливості подагри при супутній неалкогольній жировій хворобі печінки та їх лікування.....	40
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....	51
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	51
2.2 Клінічні та біохімічні методи дослідження.....	57
2.3 Інструментальні методи дослідженн.....	62
2.4 Статистичні методи аналізу результатів дослідже.....	64
Розділ 3 Клініко-біохімічні особливості перебігу подагри та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом.....	65
3.1 Клінічні особливості перебігу подагри за умов поєднання з неалкогольним стеатогепатитом.....	65
3.2 Показники запальних змін, функцій печінки та ендогенної інтоксикації.....	71
3.3 Показники перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи і цитокінів.....	76
Розділ 4 Результати дослідження термографічної семіотики подагри....	81
Розділ 5 Ефективність ентеросорбенту карболайн у комплексному лікуванні хворих на подагру та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом.....	99
5.1 Клінічні критерії ефективності лікування.....	99

5.2 Показники запальних змін, функцій печінки та ендогенної інтоксикації.....	103
5.3 Показники перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи і цитокінів.....	110
5.4 Термографічні критерії перебігу подагри.....	112
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	124
Висновки.....	143
Практичні рекомендації.....	147
Список використаних джерел.....	148
Додатки.....	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АОС – антиоксидантна система

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

БТ – базова терапія

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ГКС – глюкокортикостероїди

ЕІ – ендогенна інтоксикація

ЖПП – жорсткість печінкової паренхіми

ЗХС – загальний холестерол

ІІ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІЧВ – інфрачервоне випромінювання

КА – коефіцієнт атерогенності

КТ – каталаза

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

МДА – малоновий диальдегід

МСМ – молекули середньої маси

МУН – моноурат натрію

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

СК – сечова кислота

СОД – супероксиддисмутаза

СРБ – С-реактивний білок

ТГ – триацилгліцероли

УЗД – ультразвукова діагностика

УЗТ – уратзнижувальна терапія

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності

ЦП – церулоплазмін

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

GAS – індекс активності подагри (Gout activity score)

ΔT – температурний градієнт

ВСТУП

Актуальність теми. Подагра є актуальною проблемою охорони здоров'я, а також серйозною медико-соціальною й економічною проблемою з огляду на значну поширеність і схильність до розвитку гострих рецидивних артритів, що призводять до погіршення якості життя, тривалої непрацездатності, ранньої інвалідизації [1, 2].

Ряд епідеміологічних досліджень свідчить про те, що захворюваність на подагру збільшилася за останні десятиліття за рахунок пацієнтів старшої вікової групи, жінок, подовження тривалості життя, неконтрольованого прийому ліків з приводу коморбідних захворювань, а також неправильного харчування, зловживання алкогольними напоями, гіподинамії, фізичного чи психоемоційного перевантаження [3]. Тенденцією останніх років є агресивніший клінічний перебіг подагри, що проявляється збільшенням кількості уражених суглобів, нефролітіазом, частим переходом у хронічну форму тощо [4].

Важлива роль у її перебігу належить різним коморбідним станам. Значна частина хворих має ожиріння, порушення ліпідного і вуглеводного обміну, артеріальну гіпертензію, які є складовими частинами метаболічного синдрому [5, 6]. Подагра часто поєднується із захворюванням печінки, а саме з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), яка являє собою широкий спектр станів від неалкогольного стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і цирозу печінки. Глобальна розповсюдженість НАЖХП у загальній популяції становить 25 %, тоді як НАСГ – від 3 до 5 %, причому існує тенденція до збільшення частоти виникнення даної хронічної патології печінки серед населення, розвитку тяжких ускладнень при прогресуванні хвороби, що є актуальною проблемою сучасної медицини [7, 8, 9, 10].

Спільними у патогенезі подагри й НАСГ є малоінтенсивне запалення, оксидативний стрес, а також значну роль відіграє ендогенна інтоксикація (ЕІ) [11, 12].

Важливими клініко-патологічними проявами подагри є порушення терморегуляції. До числа перспективних методів дослідження належить термографія, яка може надати цінну інформацію про енергетичні процеси в органах і тканинах за допомогою реєстрації інтенсивності інфрачервоного випромінювання. Перевагами термографічного дослідження є абсолютна неінвазивність і безпечність для пацієнта [13, 14].

Метод термографії широко застосовується для діагностики та оцінки перебігу різних захворювань, зокрема в онкології, ангіології, хірургії, ортопедії й травматології, дерматології, ревматології тощо [15]. Разом з тим, тепловий малюнок шкіри при подагрі залишається мало вивченим.

Синдром ЕІ супроводжує кожне хронічне захворювання, обтяжуючи клінічну картину хвороби та погіршуючи її прогноз. Методи еферентної детоксикації організму, які включають ентеросорбцію, займають значне місце в комплексі лікувальних заходів, оскільки сприяють помітному зменшенню вираженості ЕІ та попередженню поліорганних уражень, зменшують токсичне навантаження на органи виділення, в першу чергу – на печінку і нирки. Крім того, така детоксикація організму позитивно впливає на функціональний стан імунної системи [16, 17].

Тому особливу увагу слід віддавати малотоксичним високоефективним лікарським препаратам як доповненням до комплексної терапії, зручним і простим у використанні, якими вважаються ентеросорбенти.

Отже, розробка нових методів діагностики, патогенетично-обґрунтованої тактики лікування хворих на подагру в поєднанні з НАСГ є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, тезами. Дисертація є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені

І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держаної реєстрації 0118U000361). Дисертантка є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

Мета дослідження: покращити діагностику подагри та контроль за її перебігом в поєднанні з НАСГ й оптимізувати комплексне лікування таких хворих з використанням ентеросорбенту карболайн.

Завдання дослідження:

1. Провести оцінку клінічного перебігу подагри та при поєднанні її з НАСГ.
2. Дати клінічну оцінку показників пуринового обміну, інтенсивності запалення, метаболічних змін, ендогенної інтоксикації у хворих на подагру та при поєднанні її з НАСГ.
3. Дослідити зміни показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи захисту і цитокінів у хворих на подагру та при поєднанні її з НАСГ.
4. Дати клінічну оцінку термографічних показників уражених суглобів при подагрі та при поєднанні її з НАСГ.
5. Оцінити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення вуглецевого ентеросорбенту карболайн в комплексну терапію подагри та при поєднанні її з НАСГ.

Об'єкт дослідження: подагра, НАСГ та їх поєднання.

Предмет дослідження: клініка, патогенез і терапія подагри та її поєднання з НАСГ.

Методи дослідження: стандартизоване клінічне обстеження хворих, загальний аналіз крові, біохімічні (сечова кислота (СК), С-реактивний білок (СРБ), загальний білірубін, загальний білок, аланінамінотрансфераза (АЛАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), глюкоза, загальний холестерол (ЗХС), триацилгліцероли (ТГ), холестерол ліпопротеїнів високої щільності

(ХС ЛПВЩ), холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), молекули середньої маси (МСМ 254, МСМ 280), малоновий диальдегід (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмін (ЦП), каталаза (КТ)), імуноферментні (фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіни 1 (ІЛ-1 β) та 10 (ІЛ-10)); інструментальні (термографія уражених суглобів, рентгенографія суглобів, УЗД печінки, соноеластографія зсувної хвилі печінки), параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Дослідження впливу НАСГ на клінічні прояви і перебіг подагри виявило, що наявність супутньої патології зумовлює важчий перебіг основного захворювання і це супроводжується суттєвим підвищенням інтенсивності суглобового синдрому та зниженням функціональної активності хворих.

Обтяжливий вплив супутнього НАСГ на клінічну картину і перебіг подагри проявлявся метаболічними порушеннями, змінами пуринового обміну, маркерів системного запалення, ендотоксикозу і цитокінів, які при такому поєднанні значно перевищували аналогічні показники хворих на подагру без клінічно-значущих супутніх захворювань. Має місце дисбаланс між показниками перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи.

Встановлено термографічну семіотику подагри у фазі загострення та її поєднання з НАСГ із врахуванням особливостей запального процесу.

Отримано нові наукові дані стосовно ефективності комплексного лікування хворих на подагру в поєднанні з НАСГ з використанням вуглецевого ентросорбенту карболайн.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення вмісту показників ЕІ, а саме МСМ 254, МСМ 280, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІ), МДА, СОД, ЦП, каталази, ІЛ-1 β , ФНП- α , та ІЛ-10 при обстеженні хворих на подагру без та при поєднанні з НАСГ дає змогу підвищити об'єктивну оцінку стану конкретного пацієнта і доповнити загальноприйняте комплексне лікування відповідними патогенетичними засобами.

Встановлена можливість ефективного використання методу термографії в обстеженні хворих на подагру (патент України на корисну модель № 138317), а також для оцінки повноти одужання і прогнозування загострень.

Запропоновано для покращення ефективності комплексної терапії хворих на подагру у фазі загострення використовувати вуглецевий ентеросорбент карболайн, що дає змогу знизити рівень ЕІ, активність ПОЛ-АОС (патент України на корисну модель № 143644), поліпшити показники цитокінової системи (патент України на корисну модель № 143649).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику ревмокардіологічного, терапевтичного відділень та денного стаціонару поліклініки КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», ревматологічного відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є значне підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на подагру в поєднанні з НАСГ.

Основі положення дисертації впроваджені у навчальний процес на кафедрах первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини, внутрішньої медицини № 2, терапії і сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти, клінічної фармації, пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, а також на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою особисто виконано пошук та аналіз літератури відповідно до теми дисертації. Разом з науковим керівником визначено мету та завдання досліджень, обрано методи виконання роботи. Дисертантка брала участь у проведенні клінічних, антропометричних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних

обстеженнях хворих, проводила відбір хворих, розподіл їх на групи, контролювала результати терапії, провела оцінку та узагальнення отриманих даних а також виконала їх статистичну обробку. Всі розділи дисертації авторка написала самостійно, сформулювала основні положення, висновки та практичні рекомендації, підготувала до друку роботи на основі результатів власних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на: міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018, 2019, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2018); VII Науковий симпозиум «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (Тернопіль, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (Тернопіль, 2019); I Міжнародній науково-практичній конференції «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Харків, 2019); V Міжнародній науково-практичній конференції «Priority directions of science development» (Львів, 2020); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Young science 2.0» (Київ, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2020);

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, зокрема 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в періодичному виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 1 – в іноземному періодичному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, 8 публікацій у матеріалах конгресів, симпозиумів і конференцій, 3 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 210 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 23 рисунками та 24 таблицями. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 333 наукові праці (124 – кирилицею, 209 – латиницею), додатків. Список використаних джерел і додатки викладено на 62 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні дані про етіологію, патогенез, клінічні прояви та терапію подагри

Подагра – системна гетерогенна хвороба, причиною якої можуть бути як спадкові, так і набуті фактори або їхнє поєднання, що характеризується запальним процесом у місцях відкладання кристалів СК в осіб з гіперурикемією та клінічно проявляється нападopodobно виникаючим артритом і частим ураженням внутрішніх органів [4, 18, 19].

У всьому світі вона є серйозною медико-соціальною й економічною проблемою з огляду на значну поширеність і схильність до розвитку гострих рецидивних артритів, що призводять до погіршення якості життя, тривалої непрацездатності, ранньої інвалідизації [1, 2, 20]. В останні роки припускають розвиток «епідемії» подагри у ХХІ ст [21, 22].

Ряд епідеміологічних досліджень свідчить про те, що захворюваність на подагру зросла за останні десятиліття за рахунок пацієнтів старшої вікової групи, а також жінок. Це пов'язують із збільшенням тривалості життя, гіподинамією, наявністю хронічних захворювань, тривалим прийомом діуретиків, антикоагулянтів, низьких доз аспірину, зловживанням алкоголем, їжею, збагаченої різними харчовими домішками [3, 23, 24]. Розповсюдженість подагри значно відрізняється в різних регіонах світу. У високоіндустріальних країнах її значно більше, ніж в країнах, що розвиваються. Відомі особливості епідеміології подагри в різних країнах і континентах, зумовлені традиціями та особливостями харчування, вживанням алкогольних напоїв, кави, етнічною приналежністю, генетичними та екологічними чинниками тощо [25, 26, 27, 28].

Від подагри страждає 1-4 % дорослих осіб у Північній Америці та Західній Європі та понад 10 % – у країнах Океанії, а захворюваність

коливається – від 0,3 до 6 випадків на 1000 осіб. Мінімальні показники поширеності подагри зареєстровано в низці країн, що розвиваються – у Мексиці, Венесуелі, на Кубі (0,3-0,4 %), Індонезії (1,7 %) [29, 30]. В Австралії подагрою вражено від 1,5 до 5,2 % населення [31]. Останні дослідження показали, що поширеність подагри у багатьох містах Китаю (Пекін, Шанхай, Циндао тощо) значно збільшується. Порівняно низька розповсюдженість даної хвороби в Тибетському автономному регіоні Китаю, що можливо, пов'язане з етнічною приналежністю, генетичними та екологічними чинниками [32]. У США розповсюдженість подагри серед дорослого населення, за результатами дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), зросла з 2,7 до 3,9 % (8,3 млн дорослих людей). Поширеність захворювання становила 5,9 % серед чоловіків (6,1 млн) і 2,0 % серед жінок (2,2 млн) і зростала з віком – 0,4 % (0,2 млн) серед осіб у віці 20-29 років та 12,6 % (1,2 млн) серед людей 80 років і старше [33]. У США, за оцінками експертів, на амбулаторну допомогу проти подагри щорічно витрачається близько 1 мільярда доларів [34, 35].

В Україні її поширеність становить 5-28 випадків на 1000 чоловіків і 1-6 – на 1000 жінок [18]. Пік захворюваності в чоловіків відзначають у віці 40-50 років, а у жінок після 60 [36]. Тільки у 3-6 % пацієнтів симптоми подагри з'являються у віці молодше 25 років. У таких випадках подагричний артрит має зазвичай тяжкий перебіг і несприятливий прогноз [37]. Майже в третини пацієнтів з подагрою остання спостерігалася і в найближчих родичів [18].

Співвідношення захворюваності у чоловіків і жінок змінюється з віком. В осіб молодше 65 років воно коливається від 7:1 до 4:1, в осіб 65-80 років – 3:1 і у старших 80 років – наближається до 2:1. Менша поширеність подагри в жінок репродуктивного віку обумовлена урикозуричним ефектом естрогенів, тому після настання менопаузи у жінок рівень СК суттєво зростає і частота захворювання збільшується [38, 39, 40]. Концентрація СК в сироватці крові також залежить від статі і віку [28, 41], у дорослих – від зросту, маси тіла, артеріального тиску крові, функції нирок і вживання

спиртних напоїв. Верхня межа нормальної концентрації СК у сироватці крові в жінок репродуктивного віку і дорослих чоловіків становить відповідно 360 і 416 мкмоль/л [42, 43, 44].

Основним фактором патогенезу подагри є порушення пуринового обміну, що призводить до збільшення вмісту СК і її метаболітів у сироватці крові, деяких металів, пуринових основ і ферментів [45, 46]. Гіперурикемія – головний патофізіологічний чинник, який викликає напади артриту, утворення тофусів і пошкодження суглобів; тому менеджмент гіперурикемії є ключовим принципом боротьби з хворобою [47, 48].

Серед причин, що призводять до накопичення уратів в організмі, головна роль відводиться порушенню балансу між ендогенною продукцією пуринів чи надлишковим споживанням пуринів з їжею та екскрецією СК через нирки або шлунково-кишковий тракт. До 80 % уратів в організмі людини утворюється шляхом ендогенного метаболізму пуринових основ, близько 20 % – шляхом надходження пуринів з їжею [49]. СК синтезується в печінці. Близько 65-75 % СК виділяється нирками, а 25-35 % надходить до кишківника, де завдяки бактерійному уриколізу вона розщеплюється до алантоїну і вуглекислого газу.

Європейська протиревматична ліга (EULAR) рекомендує вважати гіперурикемією рівень СК >360 мкмоль/л, що ґрунтується на результатах досліджень, які продемонстрували 4-разове збільшення ризику розвитку подагри у чоловіків і 17-разове – у жінок при перевищенні вказаного рівня [50].

Часто в загальній лікарській практиці спостерігається первинна гіперурикемія, яка виникає внаслідок генетично зумовлених дефектів у синтезі ферментів, що сприяє нагромадженню або порушенню виведення уратів: 1) підвищення активності фосфорибозил-пірофосфатсинтетази; 2) дефіцит гіпоксантин-гуаніл-фосфорибозил-трансферази (синдром Леша-Ніхана) [51]. Вони успадковуються як зв'язані з X-хромосомою рецесивні

ознаки, причому подагра виникає у віці до 30 років, часто на тлі уратного нефролітіазу.

У разі вторинної гіперурикемії інтенсивний біосинтез СК виникає у зв'язку з прискореним розпадом АТФ у хворих з різними патологічними станами та як наслідок підвищеного обміну нуклеїнових кислот. Вона супроводжує метаболічний синдром, ішемію, алкоголізм, висотну гіпоксію, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, хронічну серцеву і дихальну недостатність, гіперліпідемії, цукровий діабет 2-го типу, спостерігається на тлі тривалого застосування діуретиків, у разі гіперлактатемії, швидкого і масивного цитолізу після хіміо- або променевої терапії у хворих на гемобластози, лімфопроліферативні захворювання, злоякісні пухлини, поліцитемію [19, 24, 52, 53].

Варто зазначити, що для розвитку подагри однієї гіперурикемії є недостатньо. Лише близько 10 % людей з підвищеним рівнем СК страждають на подагру. Численні дослідження показали наявність специфічних генетичних локусів, які пов'язані з гіперурикемією та подагрою. Також значних успіхів досягнуто щодо розуміння молекулярних і генетичних основ розвитку гіперурикемії та подагри у дорослих, а також гендерних відмінностей. Генетичні дослідження у хворих на подагру довели, що важливу роль у регуляції СК в сироватці крові відіграють транспортери урату – URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 та ABCG2/BCRP, дисфункція яких викликає порушення транспорту уратів [54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61].

До важливих факторів розвитку подагри, крім гіперурикемії відносять недостатню васкуляризацію сухожиль, хрящів, високу концентрацію уратів, переохолодження периферичних суглобів, що сприяє утворенню мікротофусів. Зменшення рН сечі сприяє кристалізації уратів, що часто призводить до утворення сечових конкрементів і розвитку сечокам'яної хвороби. Лужне середовище гальмує утворення кристалів і сприяє розчиненню конкрементів.

Виділяють 3 основні стадії розвитку подагри:

- гіперурикемія і накопичення уратів в організмі;
- відкладення уратів у тканинах;
- запалення у відповідь на мікрокристалічні депозити [44].

За даними авторів, можна виділити декілька стадій патологічного процесу під час гострого подагричного артриту: ініціації запалення, активації системи природженого та набутого імунітету, що послідовно змінюють одна одну, будучи тісно функціонально пов'язаними [62].

Подагра вважається аутозапальним захворюванням, оскільки кристали моноурату натрію (МУН) ініціюють запальний процес, поглинаючись синовіальними фагоцитами, внаслідок чого йде активація NALP3-інфламасом, каспази-1, ІЛ-1 β , що призводить до розвитку запального процесу в місцях відкладення кристалів МУН, в тому числі в ендотелії судин [63, 64, 65, 66, 67].

Важливим є те, що наявності лише кристалів МУН недостатньо для вивільнення та активації ІЛ-1 β з макрофагів. Цей процес потребує стимуляції вільними жирними кислотами або ліпополісахаридами. Саме тому споживання алкоголю або великої кількості жирної їжі може призвести до підвищення концентрації вільних жирних кислот, які є тригерами вивільнення ІЛ-1 β , що є важливим фактором ініціації гострого подагричного артриту. Приплив нейтрофілів призводить до подальшого фагоцитозу кристалів МУН і продовження вивільнення як ІЛ-1 β , так і пов'язаних з ним прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) [64, 68], а також простагландинів, кінінів, токсичних оксигенних радикалів, активізації фактора Хагемана та системи комплементу, що, своєю чергою, сприяє підвищенню проникності судинної стінки, міграції нейтрофілів, розвитку неспецифічного гострого синовіту (бурситу тощо). Отримано нові дані, що «прозапальну» дію чинять не тільки кристали МУН, але й розчинна СК [69, 70, 71, 72, 73].

Для перебігу подагричного артриту є характерним спонтанний регрес запалення, пов'язаного з багатьма факторами – формуванням нейтрофільних

позаклітинних пасток (neutrophil extracellular trap – NETs), активністю AMP – активованої протеїнкінази (AMP-activated protein kinase), які модулюють активність ІЛ-1 β та інших «прозапальних медіаторів», синтезом «протизапальних» цитокінів – трансформуючий фактор росту β 1 (TGF β 1), ІЛ-10, ІЛ-1Ra, аннексин А1 (annexin A1) (інгібітор фосфоліпази А2). Розширення судин і підвищення їх проникності сприяють екстравазації макрофагів у синовіальну рідину, щоб очистити ділянку запалення [74, 75]. Доведено існування сильного кореляційного зв'язку між рівнем урикемії та вмістом ІЛ, ФНПа, TGF β , PAF (platelet-activating factor).

Осідання кристалів МУН у синовіальній рідині суглобів призводить до вивільнення фібробластами активних форм кисню і реактивного азоту, що призводить до некроптозу і накопичення некротичних решток клітин у ній та надалі до запальних реакцій всередині синовію і активізації імунної системи [76].

За відсутності належного лікування, подагра прогресує з формуванням депозитів СК (тофусів) у м'яких тканинах, рецидивними атаками артриту та руйнуванням суглобів.

Особливістю подагри є її хронічний перебіг, що є наслідком персистуючого запалення. Хронічний подагричний артрит проявляється хронічним синовітом, кістковими ерозіями, пошкодженням хряща й утворенням тофусів. Наявність кристалів МУН у синовіальній оболонці стимулює хондроцити до продукції запальних цитокінів, оксиду азоту та матриксних металопротеаз, що зумовлює пошкодження суглобового хряща [77]. ІЛ-1 β та активація рецептора ядерного фактора κ B (RANK) і RANK-ліганду (RANK-RANKL) є ключовими механізмами активації остеокластогенезу й утворення ерозій кісток [65]. Остеокласти вивільнюють численні прозапальні цитокіни, що також призводить до ерозій і руйнування кісток.

У міжнападному періоді спостерігається стійке низькоінтенсивне запалення в тканинах суглобів, навіть при відсутності суглобового синдрому.

Ті ж самі цитокіни, що відповідають за гострі напади подагри, можна виявити в менших концентраціях у період між атаками [19, 78].

У розвитку подагри виокремлюють такі клінічні варіанти: асимптоматична гіперурикемія; гострий подагричний артрит; міжнападна (інтервальна) подагра; хронічний подагричний артрит; хронічна тофусна подагра [79].

Особливістю подагри на сучасному етапі є агресивніший клінічний перебіг захворювання, що проявляється ураженням багатьох суглобів, розвитком подагричної нефропатії і хронічної ниркової недостатності, і як наслідок, високої інвалідизації. Хоча дане захворювання є переважно чоловічою хворобою, натеper відзначається підвищення частоти жіночої та сімейної подагри [80]. У більшості хворих під час обстеження виявляють дисліпідемію, ішемічну хворобу серця, порушення толерантності до глюкози [81].

Основним клінічним проявом подагри є гострий напад артриту, який виникає раптово з характерними ознаками запалення: почервоніння шкіри над ураженим суглобом (типовим є «червоно-синюшне» забарвлення), локальне підвищення температури, болючість, набряк і втрата його функції. Частіше уражається один суглоб (до 90 % випадків), іноді напад перебігає у вигляді олігоартриту.

Подагра має схильність до ураження суглобів нижніх кінцівок, плюснефаланговий суглоб є найпоширенішою локалізацією гострого нападу. Часто уражаються також тарзальні, метатарзальні, гомілковоступневі, колінні, зап'ясткові, п'ястково-фалангові, а також міжфалангові суглоби кистей. Зрідка можуть бути залучені крупні суглоби – кульшовий та плечовий, а також міжхребцеві. Типовим також є ураження зв'язкового апарату склепіння ступні, бурсит ліктьового суглоба та ахілотендиніт. Поліартикулярне ураження (залучення понад 3 суглобів) за гострого нападу завжди свідчить про важке, інтенсивне запалення, найчастіше трапляється при тривалому анамнезі подагри або в жінок у постменопаузі [36, 82].

Якщо вчасно не поставлений діагноз і не проводиться відповідне лікування, яке спрямоване на нормалізацію концентрації СК в крові, то збільшується частота і тяжкість загострень, появляється клінічна симптоматика у міжнападний період, уражаються нові суглоби, формуються тофуси, камені СК в нирках. Таким чином формується хронічна тофусна подагра. За даними деяких авторів, поширеність тофусної подагри варіює в різних популяціях, але вона діагностується майже у третини хворих, які страждають від подагри понад 10 років [36, 83, 84].

Діагноз подагри встановлюється в перший рік захворювання тільки в $\frac{1}{4}$ випадків, в середньому ж проходить 7-8 років до її діагностики. На ранніх стадіях подагру верифікують тільки в одному з 4-5 випадків. З іншого боку, слід відмітити наростаючу захворюваність і поширеність хвороби в осіб похилого віку. Це призводить до виникнення подагри на тлі серцево-судинних захворювань та пов'язаних з ними побічними ефектами лікування (наприклад, діуретиками та низькодозованими саліцилатами) [85]. Сьогодні в літературі все частіше описують атипові прояви подагри [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93].

Якість медичної допомоги хворим на подагру є складною і не докінця вирішеною проблемою, так як недостатньо оцінюється важкість даної хвороби. Натепер подагра розглядається як захворювання з високим індексом коморбідності. Вона часто поєднується з артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями, нирковою недостатністю, цукровим діабетом, ожирінням та гіперліпідемією. Наявність цих супутніх захворювань і застосування препаратів, що використовуються в лікуванні цих недуг, може сприяти розвитку подагри. Вони також впливають на вибір терапії подагри в кожного конкретного пацієнта через можливість взаємодії з іншими препаратами та високий ризик розвитку побічних ефектів [94].

У 2016 році було опубліковано нові рекомендації EULAR щодо терапії подагри [50]. В Україні менеджмент подагри здійснюється відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. [95].

Терапія подагри в основному базується на корекції дієти, способу життя, пригніченні гострого запального процесу та нормалізації концентрації СК з метою зменшення проявів артрити [96]. Кожному хворому на подагру слід рекомендувати змінити свій спосіб життя: зменшити масу тіла (за необхідності), виконувати регулярні фізичні вправи, відмовитися від вживання алкоголю (особливо пива, міцних спиртних напоїв), солодких напоїв, жирної їжі, надлишкового споживання м'яса та морепродуктів [21, 97, 98]. Незважаючи на те, що споживання риби може збільшити рівень СК, для профілактики захворювань серцево-судинної системи необхідно додавати помірну кількість морської жирної риби, такої як тунець, лосось і форель, що містить багато омега-3 жирних кислот [99]. Варто обмежити вживання продуктів, багатих на фруктозу, таких, як апельсиновий або яблучний соки, солодкі фрукти [100]. Слід рекомендувати знежирене молоко і низькокалорійний йогурт [101], рослинні білки, горіхи, овочі, фрукти з низьким вмістом цукру. Споживання кави [102] і вишні [103, 104] зменшують ризик виникнення подагри. Під час гострого подагричного артрити рекомендується збільшити споживання води [105].

Лікування подагри охоплює і об'єднує два напрями: по-перше, адекватне лікування гострих подагричних епізодів; по-друге, стійке зниження сироваткового рівня уратів нижче 360 мкмоль/л (6 мг/дл) або нижче 300 мкмоль/л (5 мг/дл) – у разі наявності тофусів [106]. Тому є важливим повне інформування пацієнта і максимально ранній початок терапії для зменшення болю та запалення в уражених суглобах.

Фармакотерапія подагри на сьогодні включає застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикостероїдів (ГКС) (локально і системно) і колхіцину, які є стандартом медичної допомоги, не зважаючи на серйозні побічні ефекти, особливо у людей літнього віку [107, 108, 109, 110].

Препаратом першої лінії гострого нападу подагри є колхіцин. Але слід враховувати, що цей препарат ефективний при застосуванні до 12 год від

початку загострення і його необхідно призначати з навантажувальної дози 1 мг, через 1 год – наступний прийом в дозі 0,5 мг, за необхідності – разом з інгібіторами протонної помпи. Високі дози колхіцину не збільшують ефективність лікування та призводять до розвитку побічних ефектів (рівень доказовості Ib) [50]. Колхіцин не призначають пацієнтам, які приймають макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин), інгібітори протеаз (ритонавір), циклоспорин, толбутамід. Його не застосовують у хворих з вираженим порушенням функції нирок [111].

Альтернативою колхіцину є НПЗП і ГКС. При подагричному нападі доцільно застосовувати НПЗП у максимальних терапевтичних дозах для швидкої ліквідації болю та запалення. Для профілактики виникнення небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту варто призначати інгібітор протонної помпи. У зв'язку з гепатотоксичністю всіх НПЗП слід віддавати перевагу більш безпечним препаратам: селективним і високоселективним інгібіторам ЦОГ-2 (німесулід, целекоксиб), неселективним інгібіторам ЦОГ (диклофенак, кетопрофен) [50].

ГКС застосовують, якщо є протипоказання до призначення НПЗП і колхіцину. Пероральні ГКС (преднізолон у дозі 30-35 мг/добу протягом 3-5 днів) або аспірація вмісту суглоба з ін'єкцією кортикостероїду. Разом з тим, комбінована терапія застосовується лише у пацієнтів з важким загостренням подагри. Можливі комбінації колхіцину і НПЗП чи колхіцину та ГКС [50]. Особливість перебігу подагри і наявність коморбідної патології лімітують можливість використання стандартної терапії внаслідок недостатньої ефективності чи непереносимості вказаних препаратів.

Для пацієнтів з частими нападами артриту і наявністю протипоказань до колхіцину, НПЗП, ГКС, рекомендовані інгібітори ІЛ-1: анакінра (пригнічує активність ІЛ-1 α та ІЛ-1 β , була розроблена для лікування ревматоїдного артриту) [112, 113], канакінумаб (моноклональне антитіло до ІЛ-1 β) [114], проте вони протипоказані при гострому інфекційному процесі. Результати досліджень свідчать, що анакінра ефективна в знятті гострих

нападів подагри, канакінумаб виявився ефективним як при гострому, так і при хронічному подагричному артриті, знижуючи ризик рецидиву в міжнападний період [115].

Основу ведення пацієнтів становить уратзнижувальна терапія (УЗТ) [106, 116, 117]. З пацієнтом слід обговорити можливість і необхідність призначення такого лікування вже під час першої атаки артриту, одразу після встановлення діагнозу, щонайменше на 6 міс. Мета терапії – досягнення цільових рівнів СК менше ніж 360 мкмоль/л у всіх пацієнтів, а для хворих з наявними тофусами та частими нападами – менше ніж 300 мкмоль/л [50].

Ефективність терапії оцінюється за досягненням цільового рівня СК у сироватці крові, зменшенням частоти гострих нападів подагри, розсмоктуванням тофусів та відсутністю прогресування уrolітіазу, що, своєю чергою, зменшує серцево-судинний ризик, показники смертності від серцево-судинних захворювань та покращує якість життя пацієнтів [36, 116].

Зниження концентрації уратів можна досягти шляхом:

- зниження продукції СК (урикодепресивні препарати – інгібітори ксантиноксидази: алопуринол, фебуксостат);
- збільшення екскреції уратів нирками (урикозуретики: бензбромарон, пробенецид, сульфінпіразон);
- перетворення уратів на водорозчинний алантоїн (урикозолітики – пеглотиказа, расбуриказа) [50, 106].

Початок УЗТ може спровокувати загострення подагричного артриту. Тому в перші місяці, з метою профілактики загострень артриту застосовують низькі дози колхіцину (0,5-1 мг/добу) або низькі дози НПЗП протягом 6 місяців [50, 111].

Алопуринол є препаратом першої лінії у хворих з нормальною функцією нирок. За даними ряду досліджень, під час застосування алопуринолу в середній дозі (300 мг/добу) досягнення цільових рівнів СК відбувається лише у 30-50 % хворих з нормальною функцією нирок. Зі збільшенням його добової дози до 600-800 мг підвищується ефективність

лікування до 75-80 % випадків, однак зростає і кількість небажаних явищ. Варто пам'ятати, що дозу препарату слід підбирати залежно від кліренсу креатиніну [50, 118].

Алопуринол, як правило, переноситься добре, але 2-5 % пацієнтів можуть мати підвищений ризик виникнення гіперчутливості, особливо при поєднаному використанні з ампіциліном, амоксициліном, тіазидними діуретиками, інгібіторами АПФ) або шлунково-кишкові розлади. В 0,4 % може спричинити потенційно летальне ускладнення – тяжке алергічне ураження шкіри (SCARs), що є реакцією гіперчутливості, індукованою Т-цитотоксичною відповіддю і проявляється ураженням шкіри (синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз), системними проявами та еозинофілією (DRESS-синдром), високим рівнем метаболіту алопуринолу у сироватці крові – оксипуринолу. Важливим фактором ризику гіперчутливості до лікарських засобів є генетична схильність. Встановлено, що ризик виникнення тяжких алергічних реакцій може бути пов'язаний з генетичними особливостями (наявність гаплотипу HLA-B*5801). Частота присутності цього генетичного маркера в різних етнічних групах значно відрізняється (він наявний у 20 % етнічної групи Китаю, ханьців, у 8-15 % тайців, у 12 % населення Кореї, у 1-2 % японців та представників європеоїдної раси) [119, 120, 121, 122, 123].

Альтернативним препаратом для лікування пацієнтів з алергією на алопуринол або його непереносимістю є фебуксостат – селективний непуриновий інгібітор ксантинооксидази. Препарат рекомендується для хворих на тяжку подагру, як препарат вибору при м'якому/помірному порушенні функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 59-30 мл/хв); початкова доза може бути 40 мг/добу, з поступовим підвищенням до середньої дози 80 мг/добу; максимальна добова доза – 120 мг [50].

Ефективність фебуксостату була підтверджена в клінічних дослідженнях (APEX, FACT і CONFIRMS), які включали 4101 пацієнта з гіперурикемією і подагрою. В них доведено, що фебуксостат більш

ефективно знижував сироваткову концентрацію СК і підтримував її на належному рівні порівняно з алопуринолом [124, 125, 126].

Слід відмітити, що у наведених дослідженнях спостерігалось збільшення кількості порушень з боку серцево-судинної системи у групі, що отримувала фебуксостат порівняно з алопуринолом. Тому, за дорученням FDA, проведено багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе випробування CARES (The Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities). Отримані дані свідчать про більший ризик смертності від фебуксостату, ніж від алопуринолу в пацієнтів з хронічним серцево-судинним захворюванням. Загальна та серцево-судинна смертність були вищими у групі фебуксостату, ніж у групі алопуринолу (коефіцієнт небезпеки для загальної смертності 1,22; коефіцієнт небезпеки для серцево-судинної смертності 1,34. Відповідно до цього, дослідження CARES не рекомендує фебуксостат як препарат першої лінії УЗТ [127, 128, 129].

Альтернативами фебуксостату – є підбір дози алопуринолу чи терапія урикозуретиком (бензбромарон, пробенецид) окремо або в поєднанні з алопуринолом. Бензбромарон (50-200 мг/добу) є більш потужним урикозуричним препаратом порівняно з пробенецидом (1-2 г/добу). У рандомізованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, у яких терапія алопуринолом (300 мг/добу) не сприяла належному контролю урикемії, 65 % хворих досягли цільових значень СК ≤ 5 мг/дл (300 мкмоль/л) після призначення 200 мг бензбромарону або 2 г/добу пробенециду [130, 131, 132].

Пацієнтам з тяжким перебігом хронічної тофусної подагри і низькою якістю життя показане призначення урикозолітиків – пеглотикази за умови неможливості досягнення цільових значень СК за допомогою будь-яких інших препаратів у максимальній дозі (у тому числі комбінації лікарських засобів). На даний час вона є препаратом «останньої інстанції», так як має властивість викликати загрозливі для життя алергічні реакції, зокрема інфузійні реакції [133, 134].

Лезінурад і верінурад – це селективні інгібітори реабсорбції СК. Лезінурад пригнічує реабсорбцію СК з просвіту ниркових каналців, інгібує транспортну систему URAT 1, тим самим збільшує її виведення і знижує сироватковий рівень СК. У поєднанні з алопуринолом забезпечує подвійний механізм дії для боротьби з гіперурикемією: посиленою екскрецією СК із сечею та зменшенням синтезу уратів [135].

Верінурад – новий, пероральний інгібітор URAT 1. Хоча верінурад має той самий механізм дії, що і лезінурад, він структурно відрізняється від нього. Доведено значне зниження сироваткового рівня СК при дозах 2,5 мг для людини. Завдяки своїм фармакокінетичним властивостям, препарат може використовуватися у невеликих дозах для пацієнтів з подагрою, які отримують одночасно лікування супутніх захворювань, таких як гіпертонія, серцево-судинні захворювання, діабет та ожиріння [136, 137].

Архалофенат – це препарат подвійної і тривалої дії, який одночасно знижує сироватковий рівень СК (через інгібування URAT 1) і зменшує інтенсивність загострення подагри (блокуючи вивільнення ІЛ-1 β). Архалофенат вперше був розроблений для лікування метаболічного синдрому. Було відмічено, що він має властивість знижувати рівень СК. Тривають дослідження щодо вивчення поєднання архалофенату з фебуксостатом для лікування подагри [138,139].

Траніласт – протиалергічний препарат, розроблений в Японії, широко застосовується понад 40 років в Азії для лікування бронхіальної астми, atopічного риніту, atopічного дерматиту. Це протизапальний препарат з плеїотропною дією, має виражену уратзнижувальну (урикозуричну) дію за рахунок інгібування транспортних систем GLUT 9 та URAT 1 та покращення ниркової екскреції уратів [118, 140].

Топіроксостат, інгібітор ксантиноксидази нового покоління, був затверджений для терапії гіперурикемії та подагри в Японії з 2013 року. На відміну від інших препаратів аллопуринолу та фебуксостату, топіроксостат має непуринову структуру і пригнічує дві останні реакції пуринового

катаболізму до утворення СК. Він добре переноситься та ефективний для пацієнтів з гіперурикемією і подагрою в поєднанні із хронічними захворюваннями нирок [141, 142].

Улодезин – це новий та унікальний препарат, який діє шляхом інгібування пуринової нуклеозидної фосфорилази. Введення улодезину показало дозозалежний ефект на зменшення ксантину та гіпоксантину. Таким чином гальмується синтез уратів. Він є ефективним засобом для боротьби з гіперурикемією при подагрі [143].

Важливу роль в терапії подагри відіграють додаткові лікарські засоби [144, 145, 146, 147]. Тому з метою підвищення безпечності й ефективності УЗТ таким хворим доцільно проводити корекцію супутньої терапії: відміна петльових та тіазидних діуретиків (по можливості); при артеріальній гіпертензії необхідно призначати антагоністи рецепторів ангіотензину II (лозартан) або антагоністи кальцію (амлодипін). За наявності гіперліпідемії слід рекомендувати статини або фенофібрат, які мають урикозуричні властивості [148, 149, 150, 151].

У комплексному лікуванні подагри доцільно завбачливо призначати лікарські засоби, які би профілакували системність уражень внутрішніх органів, або пом'якшували їхні прояви за наявності останніх, зменшували темпи прогресування та покращували якість життя пацієнтів [152].

Лікувальна фізкультура є одним з методів лікування пацієнтів з подагрою, незалежно від віку, супутніх захворювань, вираженості болю або непрацездатності. Фізичні вправи повинні включати місцеве зміцнення м'язів і загальний аеробний фітнес [153].

За наявності великих тофусів, які ускладнюють якість життя пацієнтів і не розсмоктуються в результаті лікування, а також норицях проводять їхнє хірургічне видалення. При значних ураженнях суглобів виконують відновні хірургічні операції [154].

1.2 Клініко-патогенетичні особливості подагри при супутній неалкогольній жировій хворобі печінки та їх лікування

Численні дослідження свідчать про високу поширеність коморбідної патології у хворих на подагру [80]. Збільшення вмісту СК, як продукту метаболізму пуринів, може спричинити виникнення цукрового діабету, ожиріння, гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, серцево-судинних подій, хронічної хвороби нирок і жирове захворювання печінки, які негативно впливають на довгостроковий прогноз та якість життя [5, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161].

Взаємозв'язок супутніх станів вивчається протягом багатьох років. Останнім часом дослідниками було описано нові коморбідні стани – апное сну [162, 163], розлади психічного здоров'я [164, 165, 166].

Кластерний аналіз, на основі даних 8 607 137 учасників National Health and Nutrition Examination Survey в 2007-2016 роках (NHANES) у США, виявив 5 різних груп (С1-С5) хворих на подагру із супутніми захворюваннями: С1 – найбільша частка хворих на хронічну хворобу нирок; С2 складалася з пацієнтів на подагру з кількома супутніми захворюваннями. Усі хворі групи С3 мали цукровий діабет, без серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця і хронічної хвороби нирок. Група С4 включала пацієнтів із захворюваннями печінки (85%), ліпідними порушеннями та ожирінням. У групі С5 переважали пацієнти з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю [167]. Дослідниками встановлено, що подагра та її супутні захворювання, інші хвороби, що виникають гостро, впливають на якість життя, фізичну активність, медичні затрати та навіть на смертність [168]. Проте, незрозуміло, чи сприяє цим результатам сама подагра чи її супутні захворювання. Тому важливо оцінювати вплив супутніх захворювань і у разі потреби коригувати їх. З цією метою створено модифікований індекс коморбідності ревматичних захворювань для подагри (the gout-specifically

modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index (mRDCI)), який включає найбільш характерні супутні захворювання при подагрі [169].

Гіперурикемія вважається важливим незалежним фактором ризику НАЖХП. Останніми роками з'являється дедалі більше даних, які свідчать про те, що підвищений рівень СК асоціюється з розвитком НАЖХП або її прогресуванням [170, 171]. Дослідниками було підтверджено прямий зв'язок між рівнем СК та вмістом печінкових ферментів у сироватці крові [172]. Також було доведено, що гіперурикемія є незалежним чинником розвитку не лише серцево-судинних захворювань, а й патологічних процесів, які включають інсулінорезистентність, оксидантний стрес та системне запалення [173, 174, 175, 176, 177, 178]. Натепер, перелічені стани вважаються центральними в патогенезі НАЖХП і НАСГ [179, 180, 181, 182].

Поєднання НАЖХП та подагри є актуальним питанням сьогодення, оскільки обидва захворювання є мультисистемними з високим рівнем коморбідності, з метаболічними та серцево-судинними розладами [10, 183], зумовлені генетичною схильністю, визначеними факторами навколишнього середовища, а першим кроком їх лікування є зміна способу життя (дієта, фізична активність, відмова від алкоголю). Малоінтенсивне запалення, оксидативний стрес, які притаманні подагрі, можуть призводити до розвитку НАЖХП. Остання є найчастішим хронічним захворюванням печінки, який включає в себе широкий спектр патологічних змін – від простого стеатозу до стеатозу із запаленням, фіброзу та цирозу печінки, що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах. Клінічна значимість цієї патології впливає з того, що у частини осіб (20-30 %) розвивається НАСГ, який є прогресуючим захворюванням печінки і може призвести до цирозу, гепатоцелюлярної карциноми, трансплантації печінки [9]. НАЖХП може стати найчастішою причиною трансплантації печінки вже до 2030 року [8].

НАЖХП і НАСГ несуть великий економічний тягар і значно погіршують якість життя пацієнтів. У дослідженні, яке проводилось у США,

виявлено, що збільшення смертності від хронічного захворювання печінки було пов'язане зі зростанням поширеності НАЖХП, в той час як смертність від вірусних гепатитів зменшилась, що пов'язано із застосуванням противірусних лікарських засобів [184].

Незважаючи на ці дані, найчастішою причиною смерті пацієнтів з НАЖХП, є серцево-судинні захворювання [185]. За оцінками, 5-10 % пацієнтів із НАЖХП помирають від серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з НАЖХП ризик серцево-судинних захворювань збільшується в 2 рази [186].

Згідно з даними літератури, глобальна розповсюдженість НАЖХП у загальній популяції становить 25 %, тоді як глобальна поширеність НАСГ – від 3 до 5 %. У Південній Америці поширеність НАЖХП становить близько 30-45% (за даними ультразвукової діагностики), у США – 35-38 % [187, 188], у Китаї – 15, 2,1 % у дітей та 68,2 % у дітей з ожирінням [189], у Японії – 27-30 % [190], в Австралії – 20-30 %, в Індії 8,7-32,6 %, на Близькому Сході – 20-30 %, в Європі – близько 24 % [8].

НАСГ тісно пов'язаний з надмірною масою тіла або ожирінням і метаболічним синдромом. Аналіз досліджень, в яких брали участь більше ніж 8,5 мільйона осіб з 22 країн світу, показав, що понад 80 % пацієнтів із НАСГ мають зайву вагу або страждають ожирінням, 72 % – дисліпідемію, а 44 % встановлено діагноз ЦД 2-го типу [191].

У розвитку НАСГ виокремлюють два варіанти: первинний, асоційований з метаболічним синдромом, і вторинний, що виникає після шунтуючих операцій на шлунку і кишечнику, при різкому зниженні маси тіла на тлі повного парентерального харчування, прийому деяких медикаментів, ліподистрофії або хвороби Вільсона-Коновалова, синдрому надмірного бактерійного росту (дисбактеріоз товстої кишки, ендотоксемія) [192]. Крім того, ризик розвитку НАЖХП підвищують такі екзогенні чинники, як швидке зменшення маси тіла при лікуванні ожиріння; тривале парентеральне харчування; дія лікарських препаратів (естрогени,

кортикостероїди, аналоги нуклеозидів, деякі високомолекулярні антибіотики, вітамін А та ін.); вплив гепатотоксичних хімічних речовин (сполуки ртуті, бору, барію, вуглецю, фосфору, хрому, талію) [193, 194]. НАЖХП залежить від віку, статі та етнічної належності. Факторами ризику є старший вік, чоловіча стать та латиноамериканська етнічна група [149, 195]. Окрім досліджень, пов'язаних з расою та етнічною належністю, є дані про генетичну схильність до розвитку та прогресування НАСГ [196, 197].

Механізм розвитку й прогресування НАЖХП є складним і багатофакторним процесом. В її патогенезі виділяють дві провідні концепції – теорію «двох ударів» і теорію «багатьох паралельних ударів». Концепцію «двох ударів» НАЖХП запропонував С.Р. Day та О.Ф. James [198] у 1998 році.

Перший удар (морфологічно – жирова дистрофія або простий стеатоз) призводить до акумуляції ліпідів у гепатоцитах. Підґрунтям другого удару (морфологічно – стеатогепатит) є розвиток оксидативного стресу [199] та мітохондріальної дисфункції гепатоцитів унаслідок накопичення ліпотоксичних метаболітів жирних кислот і вільних активних радикалів кисню та азоту, активації імунної системи і гіперпродукування цитокінів. Прогресування запалення активує процеси фіброгенезу та розвитку цирозу. Однак механізм розвитку НАЖХП розглядають як складніший процес, в основі якого лежать множинні й, можливо, одночасні «удари» (multi-hit). У 2010 році Herbert Tilg та Alexander R. Moschen [200] запропонували теорію «багатьох паралельних ударів», згідно з якою прогресування стеатозу в стеатогепатит відбувається в генетично схильних людей унаслідок розвитку системної й локальної запальної відповіді в паренхімі печінки. Тригерами запалення можуть виступати різноманітні екзогенні та ендогенні фактори, серед яких провідна роль належить інсулінорезистентності, гормонам, що виділяються з жирової тканини (адипоцитокіни (адипонектин, лептин та ін.), факторам харчування, мікрофлорі кишечника, генетичним та епігенетичним факторам [201, 202, 203, 204, 205].

Клінічний перебіг НАЖХП найчастіше безсимптомний. За такої обставини, єдиною підставою запідозрити це захворювання може бути підвищена активність печінкових ензимів у крові [206]. Найчастіше хвороба виявляється випадково – на підставі даних лабораторних або інструментальних методів обстеження, що проводяться пацієнту з метаболічним синдромом. Симптоми НАСГ неспецифічні і не корелюють із ступенем його тяжкості. Астеновегетативний синдром є характерною ознакою і виявляється у більшості пацієнтів з НАСГ. Рідше виникає відчуття важкості, ниючий біль у правому верхньому квадранті живота, часто без впливу провокуючих чинників. При тривалому перебігу захворювання можуть з'являтися диспепсичні прояви, свербіж шкіри, жовтяниця, «печінкові знаки», ознаки портальної гіпертензії [207, 208, 209].

Діагностика НАСГ має певні труднощі, оскільки потребує виключення інших захворювань і використання інвазивних методів дослідження. Дослідження клінічних і біохімічних маркерів пошкодження печінки має низьку діагностичну цінність, тому що їх зміни неспецифічні і можуть бути при різних захворюваннях гепатобіліарної системи. У хворих на НАСГ можуть виявлятися підвищення активності АлАТ і АсАТ не більше ніж у 4-5 разів, індекс АсАТ/АлАТ – не більше 1, частіше підвищена активність АлАТ; підвищення активності лужної фосфатази і γ -глутамілтранспептидази зазвичай не більш ніж до 2 норм; гіпертриацилгліцеролемія, гіперхолестеролемія; гіперглікемія або ЦД 2-го типу; гіпоальбумінемія, підвищення вмісту білірубіну, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу в пацієнтів у пізніх стадіях НАЖХП [210]. «Золотим стандартом» діагностики та визначення стадії розвитку НАЖХП залишається пункційна біопсія печінки. Оскільки основні печінкові тести, що використовуються в клінічній практиці, неспецифічні і не завжди корелюють з гістологічними змінами (пошкодження, запалення, фіброз), біопсія печінки займає центральне місце в діагностиці НАСГ [211, 212, 213]. Однак ця

процедура має інвазивний характер з ризиком виникнення ускладнень, можливі технічні обмеження [214, 215].

Варто зосередити увагу на неінвазивних тестах для оцінки НАЖХП: ультразвукова діагностика (УЗД), комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та еластографія [216, 217, 218, 219].

В останнє десятиліття значно розвинулись неінвазивні та малоінвазивні методи визначення ступеня стеатозу, активності запального процесу та фіброзу печінки при НАЖХП. Серед них оцінка різних сироваткових маркерів [220, 221] та розрахункових індексів, серед яких відношення активності АсАТ до числа тромбоцитів (APRI), відношення АсАт до АлАТ (AAR), комерційні інтегральні показники – NAFLD fibrosis score (NFS), fibrosis 4 calculator (FIB-4) [222]. Також розроблено моделі прогнозування розвитку НАСГ (NASH test, Palekar's Score, NASH Diagnostic Panel, Apoptosis Panel, Nice model та ін) [217, 221, 223].

Основною метою лікування НАСГ є запобігання розвитку цирозу печінки, а як наслідок – зниження летальності від ускладнень цирозу печінки. При плануванні стратегії терапії НАЖХП розглядаються п'ять головних елементів: модифікація способу життя, вплив на складові метаболічного синдрому, гепатопротекторна терапія у пацієнтів з високим ризиком, вплив на кишкову мікробіоту і лікування ускладнення цирозу [192, 224].

Модифікація способу життя включає: низькокалорійну дієту, зниження маси тіла за допомогою дозованого фізичного навантаження [225]. Медикаментозну терапію пацієнтам з НАЖХП слід призначати за наявності НАСГ, а не стеатогепатозу, або ж пацієнтам з ознаками кардіометаболічних порушень, таких як ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія і ЦД 2-го типу [222].

Лікування подагри та НАСГ є складним завданням [226], адже поліпрагмазія збільшує ризик непередбачуваних взаємодій медикаментів, можливості впливу на деякі важливі ланки патогенезу подагри та НАСГ за допомогою медикаментів значно обмежені.

ЕІ відіграє значну роль у патогенезі багатьох захворювань, в тому числі при подагрі й НАСГ [11, 227]. Синдром ЕІ за своїм походженням є мультифакторним і розвивається при накопиченні ендотоксинів різного походження та складу в організмі хворого. Ними можуть бути продукти природного обміну у високих концентраціях, активовані ферменти, медіатори запалення, клас середньомолекулярних речовин різної природи, пероксидні продукти та інші біологічно активні речовини, різнорідні за складом інгредієнти нежиттєздатних тканин, агресивні компоненти комплексу, бактерійні екзо- і ендотоксини [228]. Зважаючи на це, хронічний ендотоксикоз в даний час розглядається як основа виникнення й прогресування хронічних захворювань внутрішніх органів і, відповідно, як важливий інтегральний критерій тяжкості їх перебігу. Явищами інтоксикації, як правило, супроводжуються захворювання та їх ускладнення, пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесів катаболізму, недостатністю функцій печінки та нирок, зниженням активності процесів мікроциркуляції [229, 230].

Численними клінічними й експериментальними дослідженнями встановлено, що стан ЕІ не має специфічних ознак. Його основа – дисбаланс системи гомеостазу, в результаті якого у важких випадках формується синдром поліорганної недостатності [231]. У літературі описано клінічні прояви та особливості синдрому ЕІ при різних критичних і тяжких станах: ускладненій хірургічній патології, септицемії, опіках, уремії, множинній травмі. В останні роки з'явилася тенденція до універсалізації цього синдрому. Синдром ЕІ виявлений також при захворюваннях, при яких він не загрожує життю пацієнта, але значно погіршує якість його життя та прогноз: при неускладненому інфаркті міокарда та ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі, захворюваннях суглобів, хронічному пієлонефриті, тяжких дерматозах, хворобі Рейтера тощо [232]. Однак розвиток синдрому ЕІ при поєднанні подагри і НАСГ вивчений недостатньо. В механізмах розвитку та прогресування ЕІ як при подагрі, так і при НАСГ істотна роль належить

метаболічним порушенням, а також оксидативному стресу, що проявляється активацією процесів ПОЛ на тлі пригнічення активності АОС [12, 233, 234, 235]. Компонентами синдрому ЕІ при подагрі є накопичення недоокиснених продуктів метаболізму, МСМ, вільнорадикальна агресія активними формами кисню та гідропероксидами з накопиченням проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, внаслідок виснаження чинників АОС: СОД, КТ, пулу відновленого глутатіону, дисфункції глутатіонзалежних ферментів, які, водночас, забезпечують другу фазу детоксикації ксенобіотиків та ендотоксинів. За умови ураження печінки виникає порушення її детоксикаційної функції, що може призводити до запуску механізмів ендотоксинової агресії і погіршення перебігу основного захворювання [236, 237].

Радченко О. М. і співав. (2009 р.) вказують, що про ендотоксикоз також свідчать параметри білкового обміну (зменшення загального білка за рахунок альбумінової фракції, що відображає його використання для зв'язування і виведення токсинів); зростання рівня білірубіну; збільшення рівня показників азотного обміну (сечовина, креатинін); токсична ензимопатія (збільшення активності АсАТ, АлАТ, ЛДГ), зростання активності ДНК-ази, РНК-ази, кислої фосфатази тощо; зростання концентрації молочної та піровиноградної кислоти, як критеріїв енергодефіциту і гіпоксії [238].

Синдром ЕІ є важливим фактором патогенезу будь якого патологічного процесу через утворення великої кількості біологічно активних речовин, продуктів деструкції тканин, активного протеолізу, гідроперекисів ліпідів і білків, що суттєво визначає перебіг та наслідки основного захворювання. Тому важливою проблемою сьогодення є пошук ефективних засобів корекції метаболічних розладів і дезінтоксикації, що сприяли б підвищенню ефективності лікування та профілактики прогресування цих захворювань.

Ентеросорбція є складовою частиною еферентної терапії, кінцевою метою якої є припинення дії токсинів різного походження та їх елімінація з організму. Методи еферентної детоксикації організму займають значне місце в комплексі лікувальних заходів, оскільки сприяють помітному зменшенню

ЕІ та попереджують розвиток поліорганних уражень [16].

Ентеросорбція широко використовується в клінічній практиці завдяки її простоті, безпечності та економічності. Ентеросорбція зменшує токсичне навантаження на органи виділення, в першу чергу – на печінку і нирки. Крім того, така детоксикація організму позитивно впливає на функціональний стан імунної системи. Як відомо, важливу роль у розвитку ендотоксикозу відіграють МСМ, які здатні пригнічувати функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарну активність лейкоцитів, нормалізувати процеси тканинного дихання. Включення ентеросорбентів в комплексне лікування різних захворювань призводить до значного зменшення концентрації токсинів середніх і малих розмірів, продуктів ПОЛ у плазмі крові й тим самим знижує токсичне навантаження на фагоцити та імунокомпетентні клітини, що сприяє збереженню імунологічної реактивності, зменшує аутосенсibiliзацію хворих. Усунення ендотоксикозу слугує також збереженню функціональної активності факторів природної детоксикації – підвищує токсин-зв'язуючу здатність альбуміну периферичної крові, що попереджає залучення глобулінів у процеси детоксикації та зберігає їх основні функції [239]. Крім цього, ентеросорбенти, залишаючись у межах шлунково-кишкового тракту, здійснюють потужний системний вплив на організм – усувають порушення ліпідного обміну, пригнічують елементи системної запальної реакції і поліпшують функцію внутрішніх органів [240, 241, 242]. Важливими ефектами детоксикації, встановленими в останні роки, є зниження рівня прозапальних цитокінів і зменшення системного запальної відповіді [243, 244].

Ентеросорбція з успіхом використовується в лікуванні захворювань печінки (гепатит вірусної і токсичної етіології, стеатогепатит, цироз печінки), коли з розвитком печінково-клітинної недостатності знижується дезінтоксикаційна функція печінки, в крові накопичуються токсичні продукти обміну, розвивається енцефалопатія, ниркова недостатність, а розвиток мікробної контамінації кишечника посилює інтоксикацію У

лікуванні різних інфекційних захворювань, особливо тих, що перебігають з діареєю (шигеліоз, сальмонельоз, ерсиніоз, ентеровірусні інфекції, тифи та ін.), а також гострих аліментарних ентеритів неінфекційної природи застосування ентеросорбентів є необхідним [245, 246].

Широке застосування ентеросорбенти знайшли в онкологічній практиці, гастроентерології, токсикології, алергології, дерматології, хірургії, наркології і нефрології [240, 247, 248, 249, 250]. Відзначено значне поліпшення показників ліпідного спектра крові при використанні різних методів сорбції у хворих з серцево-судинними захворюваннями, атеросклерозом [251].

Сьогодні український фармацевтичний ринок представлено різноманітними ентеросорбентами та дієтичними добавками із сорбційним механізмом дії, серед яких: вуглецеві сорбенти (активоване вугілля, карболонг, сорбекс, карболайн), гідрогель метилкремнієвої кислоти (ентеросгель), нанорозмірний діоксид кремнію (силікс, атоксіл, полісорб МП), волокниста форма гідролізованої целюлози (поліфепан, фільтрум СТІ), препарати з морських бурих водоростей (еламін, лактомарин), пектин, хітозан, сорбенти на основі природних глин (смекта, каолін) тощо [252].

Серед різних ентеросорбентів особливої уваги заслуговують вуглецеві ентеросорбенти. Вони практично не змінюють склад нормальної кишкової мікрофлори й чинять опосередковану імунокоригуючу дію та антиоксидантний ефект за рахунок блокування агресивних агентів, токсинів, вільних радикалів, створення сприятливих умов для видужання й відновлення імунітету загалом [253, 254].

Насамперед, слід відмітити гранульовані вуглецеві ентеросорбенти, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою сорбційною поверхнею пор близько 2000-2500 м²/г, а саме неорганічний, неселективний, поліфункціональний ентеросорбент IV покоління карболайн (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України). Він володіє вираженими сорбційними і

детоксикаційними властивостями. У просвіті шлунково-кишкового тракту вуглецеве волокно зв'язує і виводить з організму ендogenous та екзогенні токсичні речовини різної природи, включаючи патогенні бактерії і бактеріальні токсини, антигени, харчові алергени, лікарські препарати і отрути, солі важких металів, радіонукліди, алкоголь. карболайн сорбує деякі продукти обміну речовин організму, в тому числі надлишок жовчних кислот, білірубину, сечовини, холестеролу і ліпідних комплексів, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендogenous токсикозу [255].

Висока ефективність ентеросорбційної терапії обґрунтовує доцільність її застосування при різних патологічних станах, в основі яких лежить синдром ЕІ, який супроводжується накопиченням у крові токсичних речовин ендogenous та/або екзогенного походження.

Резюме. Подагра належить до важливих медико-соціальних проблем, оскільки призводить до погіршення якості життя, тривалої непрацездатності та ранньої інвалідизації. Основним фактором патогенезу цієї хвороби є порушення пуринового обміну, що призводить до збільшення концентрації СК і її метаболітів у сироватці крові. Подагра часто асоціюється з іншими патологічними станами, серед яких серцево-судинні захворювання, хвороби нирок, НАЖХП.

Слід здійснити поглиблене дослідження клініко-патогенетичних особливостей подагри на тлі НАЖХП. Важливі дані можна було б отримати за допомогою термографічного методу, однак термосеміотика подагри досі не описана. Поодинокі дослідження свідчать про доцільність використання ентеросорбційної терапії, спрямованої на зниження ендотоксикозу при подагрі та її поєднанні з НАСГ. Для цього варто апробувати найновіші марки вугільних сорбентів, які мають високу поглинальну поверхню.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Під спостереженням було 123 хворих на подагру, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревмо-кардіологічному і терапевтичному відділеннях КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» і 30 практично здорових осіб. Усі пацієнти добровільно погодилися брати участь у дослідженні. При виконанні роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, морально-етичні норми у відповідності до основних положень GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects» (2001 р.), кодексу ученого України (2009 р.), що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 59 від 05.06.2020 р.)

Серед обстежених було 118 чоловіків (95,9 %) і 5 жінок (4,1 %) у віці від 29 до 78 років, середній вік ($57,73 \pm 1,01$) років. Діагноз подагри встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрою», а також спираючись на рекомендації Американського коледжу ревматології / Європейської ліги проти ревматизму 2015 р. (American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) 2015) [256]. Для встановлення діагнозу НАСГ використовували рекомендації Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої)

медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.), а також спираючись на рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [222].

Відповідно до поставлених завдань, критеріями включення в дослідження були: вік хворих понад 18 років, наявність діагнозу подагри.

Критерії виключення: наявність у пацієнтів гострого коронарного синдрому, гострого порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність II-III стадії, онкологічних та інфекційних захворювань, у т. ч. вірусних гепатитів В та С, хворих із психічними розладами, осіб із гострими запальними процесами будь-якої локалізації, а також іншими декомпенсованими захворюваннями або станами, здатними вплинути на результати дослідження, алкогольними чи токсичними гепатитами, цирозом, генетично обумовленими захворюваннями печінки; ті, що зловживають алкоголем; особи з нирковою чи важкою печінковою недостатністю.

Для виявлення зловживання алкоголем і виключення впливу алкогольного фактора на розвиток стеатогепатиту використовували опитувальник CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire). Дві та більше позитивні відповіді на тест свідчать про зловживання алкоголем [257].

Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 29 до 78 років і в середньому становив $(57,73 \pm 1,01)$ років (рис. 2.1). Серед них 15 (12,2 %) осіб молодого віку (18-44 роки), 49 (39,8 %) – середнього віку (45-59 років), 54 (43,9 %) – похилого віку (60-74 років) і 5 (4,1 %) пацієнтів старечого віку (75-90 років) відповідно до класифікації ВООЗ. Варто зауважити, що більшість пацієнтів (64 особи) належали до категорії працездатного населення (молодий і середній вік).

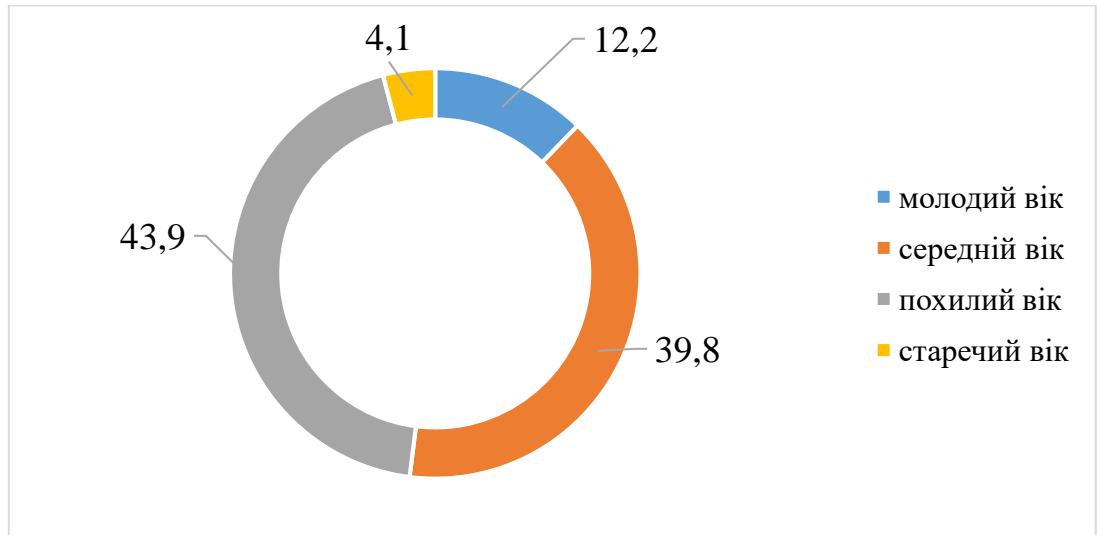


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих на подагру за віком, %

Середня тривалість захворювання у досліджуваних пацієнтів становила $(8,75 \pm 0,50)$ років. Встановлено, що найбільше пацієнтів хворіли подагрою від 6 до 10 років – 54 (43,9 %) (рис. 2.2).

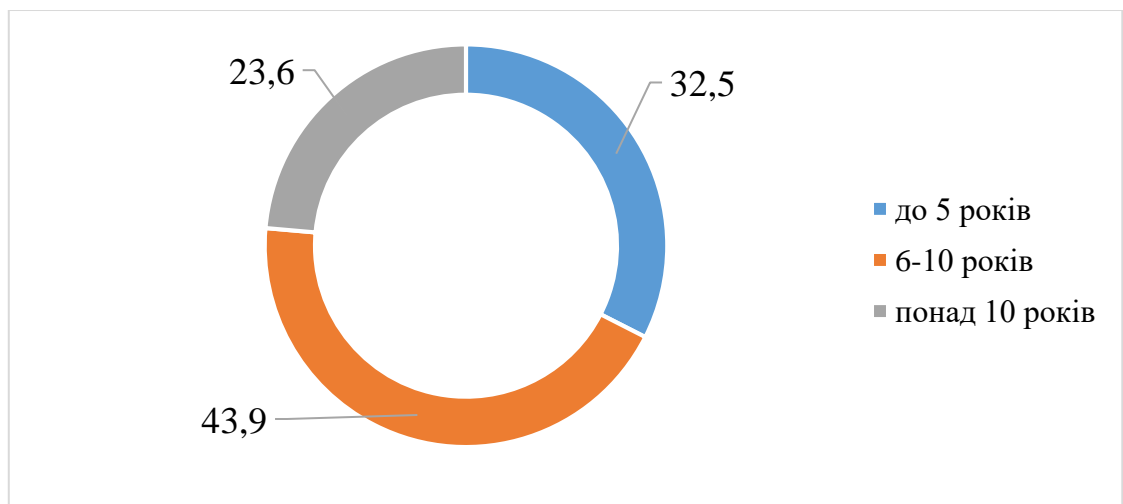


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих на подагру за тривалістю захворювання, %

Середнє число уражених суглобів становило $(4,51 \pm 0,25)$, причому у 69 (56,1 %) пацієнтів патологічним процесом було уражено більше ніж 4 суглоби. У 74 (60,2 %) хворих встановлено перебіг середньої важкості, важкий – у 25 (20,3 %), легкий – у 24 (19,5 %) осіб (рис. 2.3).

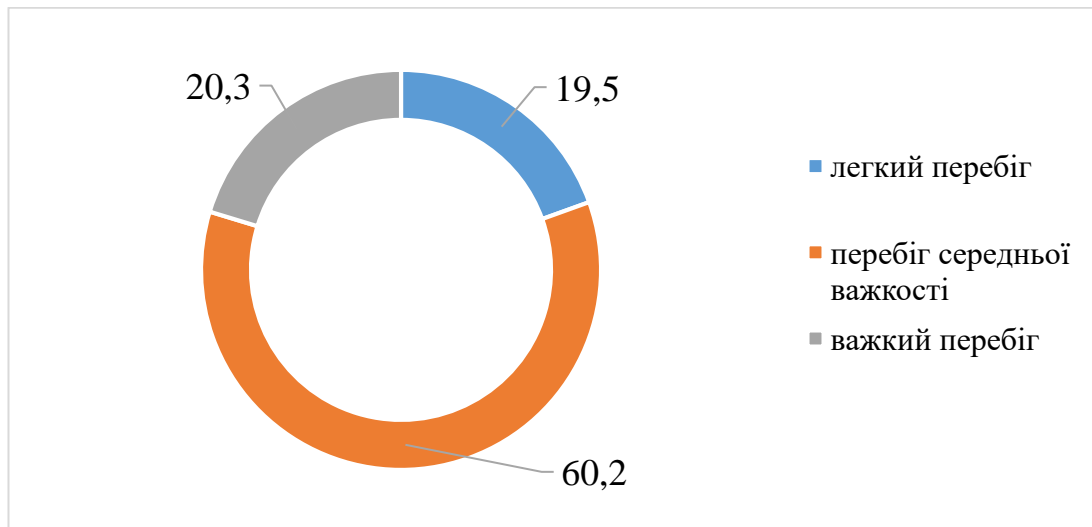


Рисунок 2.3 – Розподіл хворих на подагру за перебігом захворювання, %

Віковий розподіл пацієнтів показав, що легкий перебіг подагри був у 11 (46,0 %) осіб середнього віку, у 6 (25,0 %) похилого, в 5 (21,0 %) молодого і у 2 (8,0 %) старечого. Перебіг середньої важкості мали переважно хворі середнього – 26 (35,1 %) і похилого віку – 37 (50,0 %). 12 (48,0 %) пацієнтів середнього віку і 11 (44,0 %) похилого віку мали важкий перебіг захворювання (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на подагру за віком і перебігом захворювання

Вікова категорія	Легкий перебіг (n=24)		Перебіг середньої важкості (n=74)		Важкий перебіг (n=25)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Молодий вік	5	21,0	9	12,2	1	4,0
Середній вік	11	46,0	26	35,1	12	48,0
Похилий вік	6	25,0	37	50,0	11	44,0
Старечий вік	2	8,0	2	2,7	1	4,0

Тофуси, з переважною локалізацією в ділянках перших плюсне-фалангових суглобів, ахілових сухожиль, ліктювих суглобів, на розгинальній поверхні передпліч, кистей і вушних раковинах виявлено у 80 (65 %) обстежених, причому серед них 10 і більше тофусів було у 24 (30 %) пацієнтів, 4-9 – у 35 (43,7 %) осіб (табл. 2.2). Кількість загострень подагричного артрити за останній рік складала $3,80 \pm 0,17$. У 8 (6,5 %) хворих протягом останнього року не було нападів, 79 (64,22 %) пацієнтів мали 3-5 подагричних атак, 18 (14,63 %) хворих – 6-10 нападів за рік.

Аналіз частоти рентгенологічних стадій патологічного процесу ураження опорно-рухового апарату, показав, що 25 (20,3 %) хворих мали I рентгенологічну стадію, 71 (57,7 %) – II, 27 (22,0 %) – III. Більшість хворих – 76 (61,8 %) мали функціональну недостатність суглобів II ступеня, 44 (35,8 %) – I ступеня і лише 3 (2,4 %) – III ступеня.

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на подагру за кількістю тофусів, уражених суглобів і частотою загострень (n = 123)

Показник	Значення	
	абс. число	%
Наявність тофусів	80	65
Число тофусів:		
1-3	21	26,3
4-9	35	43,7
10 і більше тофусів	24	30
Число уражених суглобів (M±m):	4,51±0,25	
Моноартрит	18	14,6
Олігоартрит (2-3 суглоби)	36	29,3
Поліартрит (4 і більше суглобів)	69	56,1
Число нападів протягом останнього року (M±m):	3,80±0,17	
0	8	6,5
1-2	18	14,63
3-5	79	64,22
6-10	18	14,63
Понад 10	-	-

Клінічна картина НАСГ характеризувалася наявністю диспепсичного, астено-вегетативного синдромів, важкістю та дискомфортом у правому підребер'ї, здуттям живота, збільшенням печінки, метаболічними розладами, порушенням функціонального стану та підвищенням активності маркерів пошкодження печінки. Детальна клініко-біохімічна характеристика буде описана у відповідному розділі.

У 52,8 % обстежених, при пальпації живота, встановлено, що печінка не виступала з-під краю правої реберної дуги, поверхня гладка, м'яко-еластична. При проведенні інструментальних методів обстеження – вона була нормальних розмірів, середньозернистої, однорідної ехоструктури, жорсткість печінкової паренхіми (ЖПП) відповідала нормальним значенням. У 47,2 % пацієнтів – печінка виступала з-під краю правої реберної дуги на 2-4 см, щільна, помірно чутлива, поверхня гладка, край заокруглений. При УЗД – збільшена, підвищеної ехогенності, зі збідненим судинним малюнком, дистальним згасанням сигналу, підвищенням ЖПП.

Відповідно до отриманих даних, пацієнти були поділені на дві групи. До групи I увійшло 65 хворих на подагру без ураження печінки, до групи II – 58 осіб із супутнім НАСГ (рис. 2.4).

Лікування хворих у період загострення подагри проводилося згідно з діючим наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрою», що включало дієту, протизапальні (мелоксикам 15 мг/добу) та протиподагричні засоби (алопуринол 100 мг з поступовим підвищенням дози до 300 мг/добу).

Залежно від лікування, яке отримували пацієнти, обидві групи розділено на підгрупи: IA (27 осіб) і IIA (23 хворих), що отримували базову терапію (БТ) згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р., IB (38 пацієнтів), і IIB підгрупи (35 обстежених), які додатково приймали ентеросорбент карболайн у вигляді дрібних гранул (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького

НАН України) по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів.

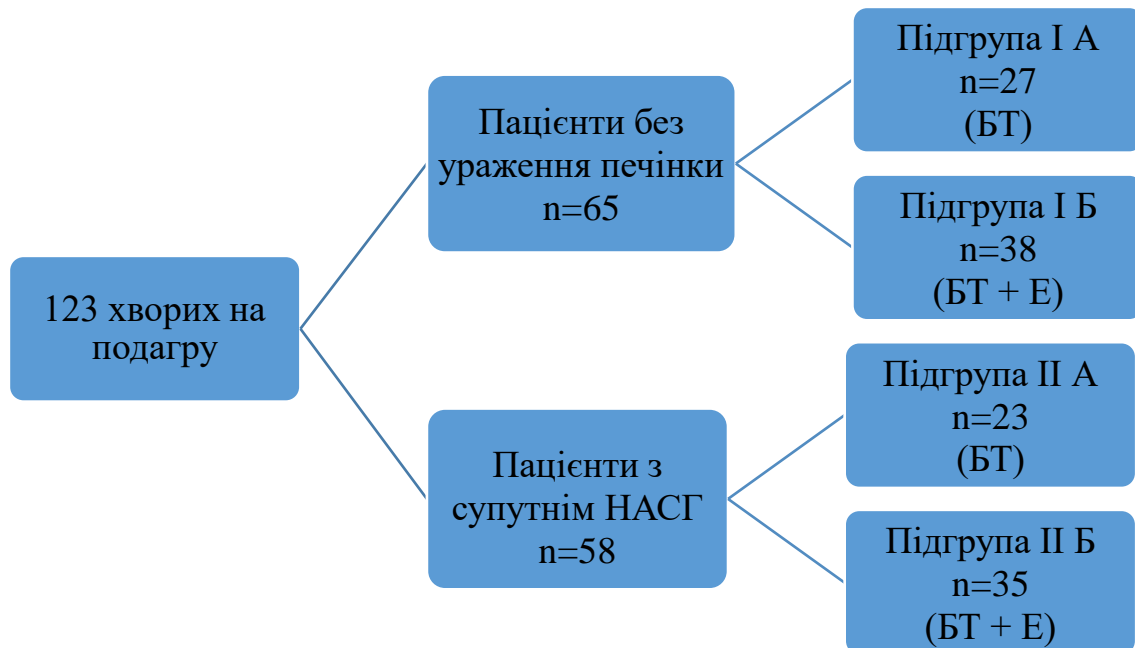


Рисунок 2.4 – Кількісний розподіл хворих з подагрою на групи БТ – базова терапія, Е – ентеросорбент, БТ + Е – базова терапія та ентеросорбент

Пацієнти із супутнім НАСГ додатково приймали гепатотропні засоби, а саме есенціальні фосфоліпіди відповідно до інструкції виробника з метою профілактики ураження тканин печінки гепатотоксичними препаратами. Окрім БТ і ентеросорбенту усі пацієнти отримували інгібітори протонної помпи з метою запобігання ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб, середній вік ($58,13 \pm 2,42$) років.

2.2 Клінічні та біохімічні методи дослідження

У роботі використані загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Клінічне обстеження хворого складалося зі збору скарг, анамнестичних даних (тривалості захворювання, числа нападів протягом останнього року); фізикального огляду (підрахунок кількості уражених суглобів, тофусів).

Відповідно до клінічної класифікації подагри (АРУ, 2004 р.) [18], оцінювали рентгенологічні стадії ураження суглобів:

I – великі кісти (тофуси, симптом «пробійника») в субхондральній кістці і глибших шарах, звуження суглобової щілини, іноді ущільнення м'яких тканин;

II – великі кісти поблизу суглобової поверхні з незначним (<1/3 суглобової поверхні) ерозуванням суглобового хряща, ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами;

III – великі ерозії не менше ніж 1/3 суглобової поверхні, остеоліз епіфізів, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами.

Ступінь функціональної недостатності суглобів (ФНС):

0 – збережена;

I – професійна здатність збережена;

II – професійна здатність втрачена;

III – втрачена здатність до самообслуговування.

Оцінювали клінічний перебіг подагри [18]:

1) легкий – напади артрити 1-2 рази на рік, охоплює не більше 2 суглобів, на рентгенограмах немає ознак суглобової деструкції, уражень нирок, тофуси відсутні чи поодинокі й дрібні;

2) середньої важкості – частота нападів артрити 4-5 разів на рік при ураженні 2-4 суглобів, суглобова деструкція виражена помірно, множинні тофуси та нефролітіаз;

3) важкий – частота нападів 5 на рік і більше, множинне ураження суглобів, різко виражена суглобово-кісткова деструкція, множинні великі тофуси, наявність вираженої нефропатії та хронічної ниркової недостатності.

Аналіз стану суглобів проводили із врахуванням наступних показників: біль, припухлість, болючість при пальпації, зміни кольору та температури

над суглобом, наявність деформацій.

Для суб'єктивної оцінки інтенсивності болю використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ), де 0 – це відсутність болю, 100 – нестерпний біль.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле [258]:

$$\text{ІМТ} = M / P^2, \quad (2.1)$$

де M – маса тіла, кг;

P – ріст, м.

Результати ІМТ оцінювали згідно з класифікацією ВООЗ [258]: 18,5-24,9 кг/м^2 – нормальна маса тіла; 25,0-29,9 кг/м^2 – надлишок маси тіла; 30-34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня; 35-39,9 кг/м^2 – ожиріння II ступеня; 40 та більше кг/м^2 – ожиріння III ступеня.

Активність подагри оцінювали за допомогою шкали Gout Activity Score (GAS), яку запропонував Sciere C. A. та співавт.:

$$\text{GAS} = 0,09 \times \text{число нападів за останні 12 місяців} + 1,01 \times \sqrt{\text{СК}} + 0,34 \times \text{ВАШ пацієнта} + 0,53 \times \ln(1 + \text{число тофусів}), \quad (2.2)$$

де СК – сечова кислота, мг/дл,

ВАШ – візуальна аналогова шкала болю, см [259].

Визначення основних показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі проводилося за загальноприйнятими методиками. Для оцінки функціонального стану печінки визначали вміст загального білірубіну, протеїнограму, активність АлАТ, АсАТ, глюкозу, ліпідний спектр крові (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), які досліджувалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України [260]. Вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за співвідношенням:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,22 \quad (2.3)$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.4)$$

Для виявлення ЕІ у пацієнтів визначали рівень МСМ 254 і МСМ 280 у сироватці крові за методом Н. І. Габріелян і співавторів (1984). Суть методу полягає у тому, що 10 % розчин трихлороцтової кислоти осаджує грубодисперсні білки сироватки крові. Із сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку отримували шляхом додавання до 0,2 мл сироватки 1,8 мл 10 % трихлороцтової кислоти. Наступне центрифугування проводили при 3000 об/хв впродовж 30 хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:10 та визначали оптичну густину при довжині хвилі 254 нм (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти) проти дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46. Рівень МСМ визначали в одиницях, які чисельно дорівнюють коефіцієнтам екстинції [261].

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно з розрахунком ЛШ за модифікованою формулою В. К. Островського:

$$\text{ЛШ} = (\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл.кл.}) / (\text{М} + \text{Л} + \text{Е}), \quad (2.5)$$

де у відсотках: С – сегментоядерні лейкоцити;

П – паличкоядерні;

Ю – юні;

Мі – мієлоцити; Пл.

кл. – плазматичні клітини; М – моноцити;

Л – лімфоцити;

Е – еозинофіли [262].

Для оцінки процесів ПОЛ і стану АОС досліджували вміст МДА, СОД, ЦП, КТ.

МДА в сироватці крові, визначали реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом Стальної. Метод базується на реакції МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою, в якій за умов високої температури в кислому середовищі утворюється забарвлений триметиновий комплекс з молярним коефіцієнтом екстинції $\varepsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ [263].

Активність СОД визначали на підставі здатності її конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми НАДН₂ і феназинметасульфата за методом Чеварті та співавторів. Кількість ферменту, який здатний інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймають за одну умовну одиницю активності. Проби витримують у темряві протягом 10 хв і фотометрують на спектрофотометрі за довжини хвилі 540 нм проти контрольної проби [264].

ЦП є єдиним компонентом плазми крові, який володіє оксидазними властивостями, каталізує окиснення деяких поліамінів, у тому числі п-фенилендіаміндігідрохлориду (метод Равіна). Внаслідок цього утворюються речовини фіолетово-синього кольору, оптичну щільність яких вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм. Ступінь окиснення пропорційна концентрації ЦП у сироватці крові, розрахунок якої проводять по стандартній кривій, побудованій за серією розчинів кристалічного ЦП відомої концентрації [265].

Каталаза – компонент ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту, що здійснює нейтралізацію пероксиду водню та запобігає його перетворенню на гідроксильний радикал та інші активні форми кисню. Метод визначення каталазної активності ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати із солями молібдену стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контролю (метод Королюк) [266].

Рівень ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-10 визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор – Бест» (Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

2.3 Інструментальні методи дослідження

З метою визначення порушення терморегуляції та регіонарного кровотоку проводили термографію уражених суглобів [267]. За допомогою термографії можна виявити не тільки поверхневі (шкірні), але й глибші порушення, які, завдяки провідності інфрачервоних променів, «проектуються» на шкіру.

Термографічне дослідження здійснювали за допомогою тепловізора ULIRvision TI-120 (Zhejiang Ulirvision Technology Co., Китай), дотримуючись рекомендацій виробника і загальноприйнятої методики.

Даний тепловізор обладнаний високочутливою матрицею нового покоління на 160x120 пікселів і володіє покращеною тепловою чутливістю об'єктів. Зображення в реальному часі виводиться на яскравий кольоровий дисплей з діагоналлю 3,5 дюйма. Частота оновлення зображення на дисплеї 50 Гц, тому це дає можливість спостереження живої картини. Тепловізор TI-120 володіє наступними параметрами: температурний діапазон від 20 до 50 °С, визначення температури з точністю $\pm (0,5-0,6)$ °С, новітня генерація IR-детекторів. Камера здатна слідкувати і одночасно аналізувати зображення кількох людей, при цьому чіткість картини залишається високою.

Термограми виконували в період загострення подагри і після лікування (10-ий – 12-ий день). Пацієнтів обстежували в умовах стаціонару переважно в першій половині дня з метою виключення впливу циркадних біоритмів, при цьому температура приміщення підтримувалась на рівні (22 ± 1) °С.

Перед дослідженням протягом 25-30 хв тривала тепла адаптація оголеної частини тіла, яка підлягала термографії. Вказаного часу цілком достатньо для встановлення стабільної температури між організмом і навколишнім середовищем. Під час адаптації позу обстежуваного намагалися максимально наблизити до фізіологічної, при цьому хворий займав вертикальне, горизонтальне або сидяче положення залежно від його стану і локалізації ураження.

Аналіз термограм проводили з врахуванням результатів клінічних обстежень. Спочатку візуально порівнювали інтенсивність світіння симетричних ділянок і виявляли наявність термоасиметрії. Детально вивчали температурний рельєф: однорідність, особливості границь (чіткі, розпливчасті), площу зони гіпертермії. Потім на ізотермальних знімках встановлювали максимальну температуру «гарячої» ділянки, температуру відповідної симетричної точки або прилеглої здорової ділянки і по їх різниці вираховували температурний градієнт (ΔT).

Для визначення структурних змін печінки проводили УЗД за допомогою апарата Ultima SM-30 («Радмір», Україна) у В-режимі з використанням конвексного датчика (3-5 МГц) з подальшою цифровою гістографічною обробкою ультразвукографічних зображень. Обстеження пацієнтів проводили натще за загальноприйнятою методикою. Особливу увагу звертали на розміри часток печінки, щільність її паренхіми, ступінь фіброзу та жирової інфільтрації, визначали діаметр портальної вени.

УЗД-критеріями жирової інфільтрації печінки є збільшення її розмірів, дифузне однорідне підвищення ехогенності тканин, ефект дистального згасання сигналу, а також розширення портальної вени [268].

Критеріями стеатозу вважали збільшення розмірів печінки; дифузне, однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка»); ефект дистального затінювання – портальні судини здаються гіпоехогенними (реверс контрасту).

Критеріями стеатогепатиту були: гіперехогенність («яскравість») тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації, перші ознаки портальної гіпертензії (розширення портальної вени). Окрім цього, оцінювали форму та визначали розміри жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок. Визначали наявність чи відсутність вільної рідини у черевній порожнині. Проводили еластографію методом зсувної хвилі конвексним датчиком на глибині 10-50 мм від капсули на частотах 2-5 МГц. В зоні інтересу 10 мм на глибині 1-3 см встановлювали контрольний об'єм 5

мм. ЖПП вимірювали в обох частках (не менше 10 вимірювань). Потім з отриманих вимірів визначали медіану ЖПП у кілопаскалях (кПа). За норму вважалися вимірювання печінки в діапазоні від 1,5 до 3,5 кПа [269].

2.4 Статистичні методи аналізу результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм Statistica 10.0 (“StatSoft”, США) і пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Отримані первинні дані було перевірено на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова.

Знаходили середнє арифметичне значення (M) і його похибку (m). Результати представляли у вигляді $M \pm m$. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за t -критерієм Ст'юдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі та U -критерієм Уїлкоксона (Манна-Уїтні) за умови непараметричних результатів. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

При проведенні кореляційного аналізу застосовували метод параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) з подальшою перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Ст'юдента. Від'ємне значення коефіцієнта вказує на зворотний (негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними явищами, додатне – на прямо пропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, а нульове значення – на його відсутність. За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $|r| = 0,70-0,99$, середньою – при $|r| = 0,30-0,69$, слабкою – при $|r| = 0,01-0,29$. Значимість коефіцієнта кореляції оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента за вірогідності похибки p .

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОДАГРИ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

3.1 Клінічні особливості перебігу подагри за умов поєднання з неалкогольним стеатогепатитом

Усі хворі, яких ми спостерігали, перебували на лікуванні в період загострення захворювання. Обстежено 65 пацієнтів з подагрою без ураження печінки (група I) і 58 пацієнтів з подагрою в поєднанні з НАСГ (група II). З клінічних симптомів основною скаргою в усіх хворих був біль, як один із проявів суглобового синдрому, та обмеження рухів у суглобах (табл. 3.1). У 53 (81,5 %) хворих групи I і 54 (93,1 %) групи II була припухлість ураженого суглоба з почервонінням шкіри у 45 (69,2 %) і 56 (97 %) відповідно. Підвищення локальної температури було у 50 (77 %) й 54 (93,1 %) осіб, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр виявлено у 11 (17 %) і 13 (22,4 %) обстежених обох груп.

Таблиця 3.1 – Порівняння частоти клінічних симптомів у хворих на подагру і подагру з НАСГ

Симптом	Група I n=65		Група II n=58	
	абс. число	%	абс. число	%
Біль і обмеження рухів у суглобі	65	100	58	100
Припухлість	53	81,5	54	93,1
Почервоніння	45	69,2	56	97,0
Підвищення локальної температури	50	77,0	54	93,1
Підвищення температури тіла в пахвовій ділянці	11	17,0	13	22,4

За даними анамнезу, середня тривалість подагри у всіх обстежених пацієнтів становила ($8,75 \pm 0,50$) року. Клінічна характеристика хворих наведена у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Клінічна характеристика хворих на подагру і подагру з НАСГ

Показник	Група I n=65		Група II n=58	
	абс. число	%	абс. число	%
Вік, роки (M±m)	$59,55 \pm 1,33$		$55,68 \pm 1,5$	
Кількість пацієнтів з тофусами	36	45	44	55
Число тофусів:				
1-3	7	19,4	14	31,8
4-9	19	52,8	16	36,4
10 і більше	10	27,8	14	31,8
Число нападів за останні 12 місяців (M±m):	$3,03 \pm 0,23$		$4,67 \pm 0,19^*$	
0	8	12,3	-	-
1-2	14	21,5	4	6,9
3-5	38	58,5	41	70,7
6-10	5	7,7	13	22,4
Понад 10	-	-	-	-
Число уражених суглобів (M±m):	$3,75 \pm 0,30$		$5,36 \pm 0,38^*$	
моноартрит	16	24,6	2	3,5
олігоартрит (2-3 суглоби)	19	29,2	17	29,3
поліартрит (4 і більше суглобів)	30	46,2	39	67,2
Перебіг:				
легкий	17	26	7	12
середньої важкості	41	63	33	57
важкий	7	11	18	31
ВАШ, мм (M±m)	$56,34 \pm 1,00$		$69,21 \pm 1,04^*$	
GAS (M±m)	$7,53 \pm 0,28$		$9,63 \pm 0,35^*$	
Примітка. * – різниця достовірна між I і II групами ($p < 0,05$).				

Тофуси виявлено у 80 (65 %) осіб, у групі I – у 36 (45 %) пацієнтів, у II – у 44 (55 %). Варто зауважити, що у хворих із НАСГ переважали множинні тофуси.

Оцінюючи частоту загострень подагри в рік, слід відмітити суттєве зростання їх в 1,5 рази у пацієнтів із супутнім НАСГ, порівняно з обстеженими без ураження печінки ($p < 0,05$).

При аналізі кількості втягнутих у патологічний процес суглобів виявлено, що у пацієнтів з подагрою без ураження печінки в патологічний процес було залучено $3,75 \pm 0,30$ суглобів: моноартрит виявлено у 24,6 %, олігоартрит – у 29,2 %, поліартрит – в 46,2 %. В осіб із супутнім НАСГ у переважній більшості (96,5 %) спостерігалися оліго- і поліартрит, а моноартрит лише – у 3,5 % обстежених. В середньому число уражених суглобів у групі становило $5,36 \pm 0,38$.

Для хворих групи II було характерним зростання кількості пацієнтів з важким перебігом захворювання – 18 (31 %) і зменшення відсотка з перебігом легкого ступеня – 7 хворих (12 %) і середнього – 33 (57 %). Водночас у групі I важкий перебіг діагностовано у 7 осіб (11 %), середньої важкості – в 41 (63 %), легкий – у 17 (26 %) пацієнтів.

Інтенсивність болю за ВАШ у пацієнтів групи II була більшою в 1,2 рази порівняно з обстеженими групи I ($p < 0,05$).

Встановлено середні позитивні кореляційні зв'язки між інтенсивністю болю за ВАШ та вмістом СК в сироватці крові ($r = 0,43$, $p < 0,05$), ШОЕ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), рівнем МСМ 254 ($r = 0,46$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,40$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,39$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,38$, $p < 0,05$), активністю КТ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), ІЛ-1 β ($r = 0,52$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,50$, $p < 0,05$), ІЛ-10 ($r = 0,45$, $p < 0,05$), загального білірубіну ($r = 0,45$, $p < 0,05$), активністю АЛАТ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,40$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), а також негативні з вмістом СОД ($r = -0,33$, $p < 0,05$), загального білка ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

За допомогою шкали GAS проведено оцінку активності подагри. З'ясувалось, що у більшості хворих була висока активність захворювання і за середніми величинами у пацієнтів із супутнім НАСГ вона була в 1,3 рази вищою, ніж у хворих без ураження печінки. У 36 (55,4 %) пацієнтів групи I мала місце помірна (GAS 4,5-7,4), а у 29 (44,6 %) – висока (GAS >7,4) активність захворювання. У 45 (77,6 %) пацієнтів групи II була висока активність захворювання, а у 13 (22,4 %) – помірна ($p < 0,05$).

Встановлено середні позитивні кореляційні зв'язки між активністю подагри за GAS та вмістом СК в сироватці крові ($r = 0,32$, $p < 0,05$), МСМ 254 ($r = 0,40$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,31$, $p < 0,05$), КТ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), слабкі позитивні – з рівнем МДА ($r = 0,24$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,29$, $p < 0,05$), ІЛ-1 β ($r = 0,29$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,27$, $p < 0,05$), ІЛ-10 ($r = 0,19$, $p < 0,05$), СРБ, ШОЕ ($r = 0,19$, $p < 0,05$), а також негативний з вмістом СОД ($r = -0,29$, $p < 0,05$).

Аналіз частоти рентгенологічних стадій патологічного процесу ураження опорно-рухового апарату, показав, що I рентгенологічну стадію мали 20 (30,8 %) хворих групи I і 5 (8,6 %) – групи II. II рентгенологічну стадію відповідно – 38 (58,5 %) й 33 (56,9 %), III – 7 (10,7 %) та 20 (34,5 %) пацієнтів. ФНС I ступеня виявлено у 29 (44,6 %) осіб групи I і 15 (25,9 %) – групи II, II ступінь відповідно – в 36 (55,4 %) і в 40 (68,9 %) хворих. III ступінь мали лише 3 (5,2 %) пацієнти групи II.

З метою виявлення ожиріння, як складової частини метаболічного синдрому, усім пацієнтам вимірювали ІМТ.

Його середнє значення у пацієнтів з подагрою без ураження печінки становило ($29,13 \pm 0,43$) кг/м², у хворих із супутнім НАСГ – ($33,37 \pm 0,50$) кг/м² ($p < 0,001$).

Нормальну масу тіла мали лише 5 (7,7 %) хворих на подагру, надмірну масу та ожиріння I ступеня мали 31 (47,7 %) і 27 (41,5 %) осіб, ожиріння II ступеня – 2 (3,1 %) осіб I групи (рис. 3.1).

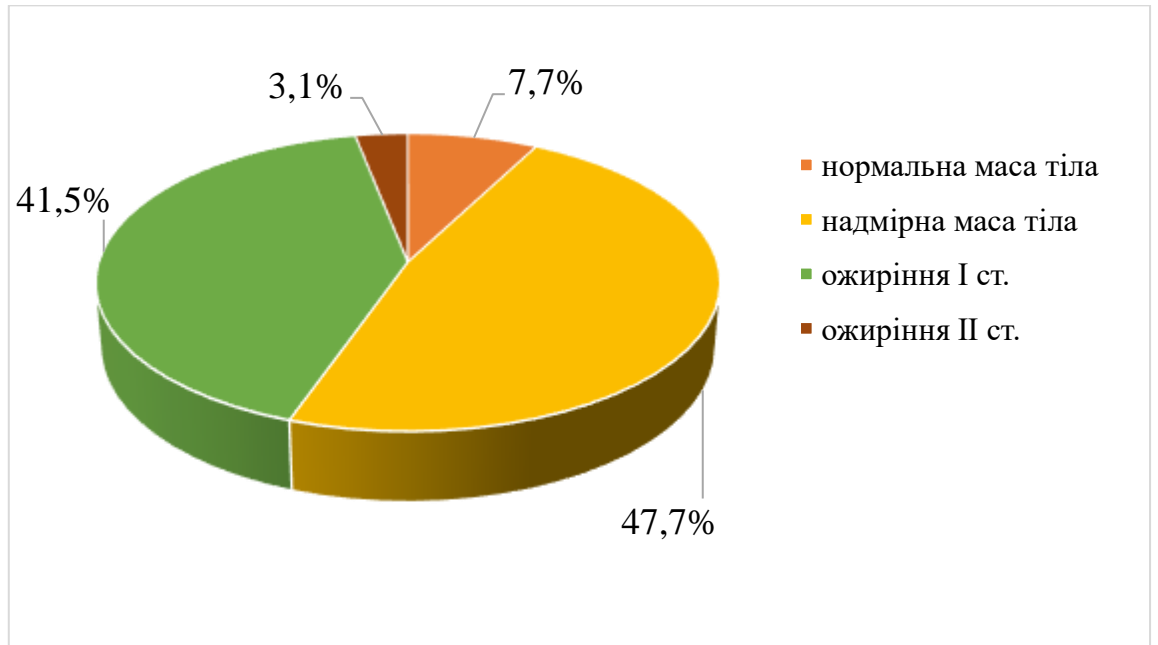


Рисунок 3.1 – Показник ІМТ у хворих групи I

У 12 (20,7 %) пацієнтів із супутнім НАСГ (II група) виявлено надмірну масу тіла, а також ожиріння різного ступеня, зокрема I ступеня – 26 (44,8 %), II – 17 (29,3 %), III – 3 (5,2 %) хворих (рис. 3.2).

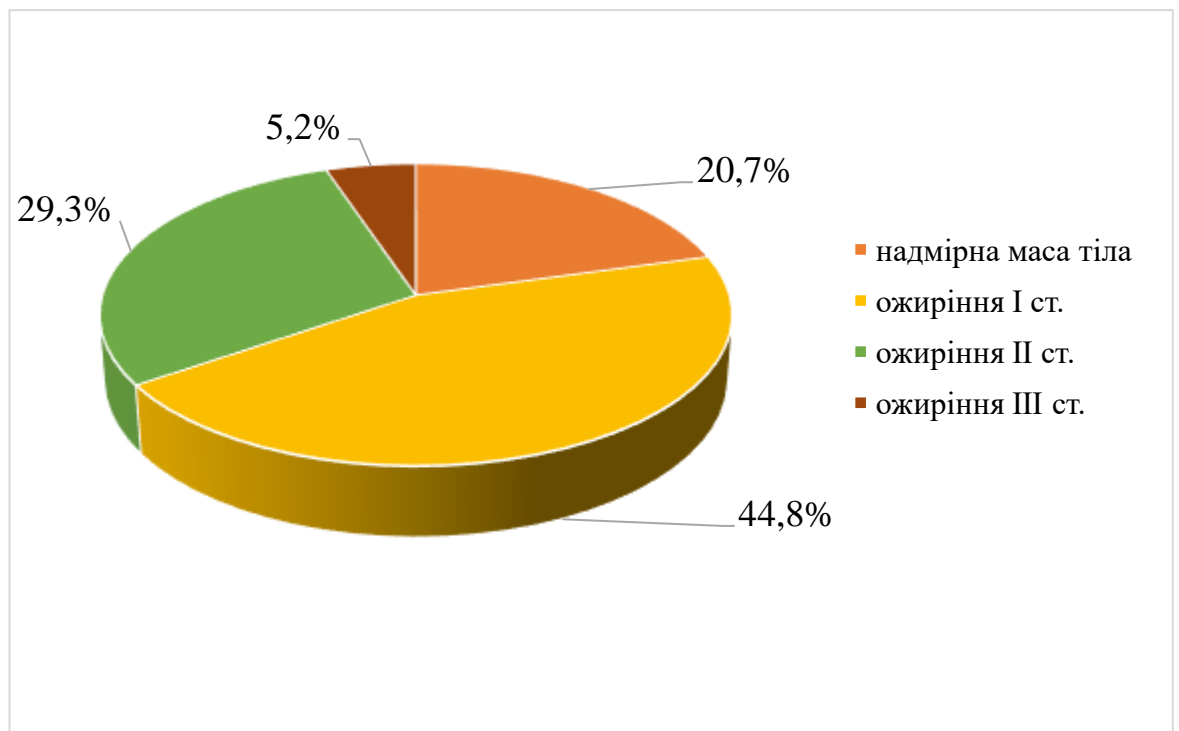


Рисунок 3.2 – Показник ІМТ у хворих групи II

Проведено аналіз клінічних ознак (табл. 3.3), які були присутніми у пацієнтів з подагрою без та в поєднанні з НАСГ. Найбільш характерним для хворих обох груп був астено-вегетативний синдром. Більшість – 51 (87,9 %) хворих групи II і 23 (35,4 %) групи I – відмічали загальну слабкість, 47 (81 %) і 16 (24,6 %) пацієнтів – швидку втомлюваність, зниження працездатності було у 28 (48,3 %) та 12 (18,5 %) осіб, дратівливість – у 35 (60,3 %) і 19 (29,2 %) хворих відповідно. Вказані симптоми переважали у хворих на подагру із супутнім НАСГ.

Таблиця 3.3 – Клінічні симптоми та синдроми у хворих на подагру і подагру з НАСГ

Симптом (синдром)	I група n=65		II група n=58	
	абс. число	%	абс. число	%
Біль у правому підребер'ї	5	7,7	43	74,1
Важкість та дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії	9	13,8	50	87,9
Диспепсичний синдром:				
- нудота	6	9,2	28	48,3
- зниження апетиту	3	4,6	26	44,8
- гіркота в роті	3	4,6	13	22,4
- метеоризм	7	10,8	31	53,4
- чергування проносів із закрепамі	11	16,9	29	50,0
Астено-вегетативний синдром:				
- загальна слабкість	23	35,4	51	87,9
- втомлюваність	16	24,6	47	81,0
- зниження працездатності	12	18,5	28	48,3
- дратівливість	19	29,2	35	60,3
Об'єктивні дані:				
- здуття живота	7	10,8	22	37,9
- болючість при пальпації у правому підребер'ї	0	0	21	36,2
- збільшення печінки	0	0	54	93,1

Біль у правому підребер'ї був виявлений у 43 (74,1 %) пацієнтів групи II і 5 (7,7 %) групи I. Біль, здебільшого у правій підреберній ділянці, мав тупий, ниючий характер, посилювався після вживання їжі, а також турбувало відчуття важкості та дискомфорту у верхній половині живота та епігастрії. Ці скарги виявлено в пацієнтів обох груп: у 9 (13,8 %) хворих з подагрою без ураження печінки і у 50 (87,9 %) – із супутнім НАСГ.

З диспепсичних явищ – 31 (53,4 %) хворий групи II мали метеоризм, 29 (50 %) – чергування проносів із закрепами. Нудота відмічалась у 28 (48,3 %), зниження апетиту – у 26 (44,8 %) пацієнтів, 13 (22,4 %) осіб скаржились на гіркоту в роті. У хворих групи I – 11 (16,9 %) турбували розлади випорожнень (чергування проносів із закрепами), 7 (10,8 %) – метеоризм. Зниження апетиту і гіркоту в роті мали 3 (4,6 %), нудоту – 6 (9,2 %) осіб. Цей симптомокомплекс розвивався частіше в хворих із супутньою патологією печінки, що може бути обумовлено негативним впливом на печінку і органи травлення нестероїдних протизапальних препаратів, анальгетиків.

При пальпації живота у пацієнтів групи I живіт не був болючий, печінка не виступала з-під краю правої реберної дуги, мала м'яко-еластичну консистенцію, гладку поверхню, у 22 (37,9 %) виявлено здуття живота. 21 (36,2 %) пацієнт групи II при пальпації живота відмічав больові відчуття у правій підреберній ділянці, печінка була щільна, мала гладку поверхню, помірно чутлива, край заокруглений, виступав з-під реберної дуги в 54 (93,1 %) пацієнтів.

3.2 Показники запальних змін, функцій печінки та ендогенної інтоксикації

При аналізі лабораторних показників хворих обох груп (табл. 3.4) виявлено, що в обстежених групи II мало місце підвищення вмісту СК у крові в 1,4 рази порівняно з пацієнтами групи I, відповідно до $(621,57 \pm 13,47)$ мкмоль/л й $(459,72 \pm 11,44)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4 – Порівняння лабораторних показників у хворих на подагру і подагру з НАСГ (М ± m)

Показник	Контрольна група, n=30	Група I n=65	Група II n=58
СК, мкмоль/л	309,13 ± 14,16	459,72 ± 11,44*	621,57 ± 13,47*#
СРБ, мг/л	3,39 ± 0,17	11,35 ± 0,71*	19,58 ± 1,62*#
ШОЕ, мм/год	6,47 ± 0,65	19,35 ± 0,90*	29,12 ± 1,04*#
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,46 ± 0,26	8,86 ± 0,35*	10,25 ± 0,31*#
Примітка 1. * – різниця достовірна порівняно з контрольною групою (p<0,05-0,001). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між I і II групами хворих (p<0,05).			

Запальний процес, за рівнем СРБ, був більш вираженішим в 1,7 рази у пацієнтів із супутнім НАСГ, ніж у групі I (p<0,05). Збільшення ШОЕ, як критерія активності й ступеня важкості запального процесу, мало місце серед всіх пацієнтів, але найбільше у хворих із супутнім ураженням печінки (29,12 ± 1,04) мм/год, що в 1,5 рази перевищувало показник групи I (p<0,05). Кількість лейкоцитів у крові обстежених групи II була в 1,16 рази більшою, ніж у групі I. Порівняно з контрольною групою – в 1,37 рази в пацієнтів з подагрою без ураження печінки і в 1,59 рази в осіб із супутнім НАСГ.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між вмістом у сироватці крові СК і ШОЕ (r = 0,33, p<0,05), рівнем СРБ і ШОЕ (r = 0,37, p<0,05), слабкої – ШОЕ і ЛШ (r = 0,27, p<0,05).

Як видно з табл. 3.5, аналіз показників функціонального стану та маркерів пошкодження печінки вказує на збільшення (p<0,05) в сироватці крові концентрації загального білірубину, білка, активності АлАТ, АсАТ, а також підвищення вмісту глюкози у пацієнтів з подагрою і супутнім НАСГ.

Було виявлено зростання (p<0,05) вмісту всіх досліджуваних показників при ураженні печінки у хворих групи II порівняно з групою I. Встановлено підвищення концентрації загального білірубину в 1,34 рази, а також зниження рівня загального білка в 1,18 рази. Активність АлАТ зросла

в 1,70 рази, АсАТ – в 1,50 рази. У пацієнтів групи II був суттєво вищий рівень глікемії ($6,54 \pm 0,18$) ммоль/л проти ($5,77 \pm 0,16$) ммоль/л в хворих групи I.

Таблиця 3.5 – Порівняння показників функціонального стану та маркерів пошкодження печінки у хворих на подагру і подагру з НАСГ (М ± m)

Показник	Контрольна група, n=30	Група I n=65	Група II n=58
Загальний білірубін, мкмоль/л	$17,98 \pm 0,39$	$20,71 \pm 0,53^*$	$27,79 \pm 0,72^{*}\#$
Загальний білок, г/л	$72,81 \pm 0,87$	$72,44 \pm 1,15$	$61,57 \pm 0,72^{*}\#$
АлАТ, ОД/л	$28,91 \pm 1,61$	$28,09 \pm 1,40$	$47,80 \pm 1,18^{*}\#$
АсАТ, ОД/л	$25,81 \pm 1,23$	$27,52 \pm 1,37$	$41,27 \pm 0,71^{*}\#$
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи ($p < 0,001$). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між I та II групами хворих ($p < 0,05$).			

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з подагрою та супутнім НАСГ виявило суттєві зміни ліпидограми (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Порівняння показники ліпідного обміну у хворих на подагру і подагру з НАСГ (М ± m)

Показник	Контрольна група (n=30)	Група I (n=65)	Група II (n=58)
ЗХС, ммоль/л	$4,57 \pm 0,15$	$5,25 \pm 0,16^*$	$6,30 \pm 0,18^{*}\#$
ТГ, ммоль/л	$1,32 \pm 0,09$	$1,83 \pm 0,11^*$	$3,70 \pm 0,12^{*}\#$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,49 \pm 0,06$	$1,23 \pm 0,04^*$	$0,98 \pm 0,05^{*}\#$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,06 \pm 0,12$	$3,50 \pm 0,12^*$	$4,53 \pm 0,20^{*}\#$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,59 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,05^*$	$1,67 \pm 0,06^{*}\#$
КА	$2,26 \pm 0,19$	$3,85 \pm 0,35^*$	$6,87 \pm 0,60^{*}\#$
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ - $0,001$). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між I і II групами хворих ($p < 0,05$).			

Вміст у крові ЗХС зріс у 1,15 і 1,38 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою у хворих I і II груп, також збільшилася концентрація ТГ, суттєвіше у пацієнтів із супутнім НАСГ ($p < 0,001$). Концентрація у крові проатерогенних – ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ у пацієнтів обох груп була вірогідно вищою, порівняно з контролем: у хворих I групи в 1,14 і 1,39 рази, II групи – 1,48 й 2,83 рази ($p < 0,05$). Водночас у крові знизилась концентрація ХС ЛПВЩ: у пацієнтів з подагрою без ураження печінки в 1,21 рази, при супутньому НАСГ – в 1,52 рази ($p < 0,05$). Виявлено зростання КА у хворих I групи в 1,70 рази, у 3,04 рази в осіб з патологією печінки ($p < 0,05$).

Також підтверджено позитивний зв'язок між вмістом СК і активністю печінкових ферментів у сироватці крові й показниками ліпидограми. Так середній позитивний зв'язок мав місце з рівнем загального білірубину ($r = 0,30$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), вмістом ТГ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), негативний зв'язок – із рівнем загального білка ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Найбільш універсальними маркерами, що відображають інтенсивність процесів ЕІ, вважають МСМ 254, МСМ 280 та ЛШ. Згідно з даними таблиці 3.7, у всіх досліджуваних хворих виявлено зростання цих показників у сироватці крові, найбільше у пацієнтів з супутнім НАСГ.

Таблиця 3.7 – Показники ендогенної інтоксикації у хворих на подагру і подагру з НАСГ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=30	Група I n=65	Група II n=58
МСМ 254, ум.од	334,37 ± 4,52	351,81 ± 2,83*	569,05 ± 13,59*#
МСМ 280, ум.од	147,47 ± 1,02	156,46 ± 2,06*	271,33 ± 11,28*#
ЛШ	1,53 ± 0,04	2,16 ± 0,08*	2,51 ± 0,14*#
Примітка 1. * – різниця достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між I і II групами хворих ($p < 0,05-0,001$).			

Вміст МСМ 254 і МСМ 280 у пацієнтів I групи зріс в 1,05 рази та в 1,06 рази, а в осіб із супутнім НАСГ у 1,7 рази і 1,83 рази відповідно, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$). Також мало місце суттєве зростання показників ЕІ у пацієнтів групи II порівняно з I групою ($p < 0,001$). В осіб з подагрою і супутнім НАСГ рівень МСМ 254 і МСМ 280 зріс у 1,62 рази й 1,73 рази в сироватці крові відповідно порівняно з I групою.

При обчисленні ЛШ було встановлено, що в обох групах пацієнтів мало місце його зростання в 1,41 і 1,64 рази порівняно з контрольною групою, що вказувало на розвиток ЕІ.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом СК в сироватці крові та показниками ЕІ – МСМ 254 ($r = 0,50$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,40$, $p < 0,05$); рівнями СРБ і МСМ 254 ($r = 0,38$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,39$, $p < 0,05$). ШОЕ корелювала з концентрацією МСМ 254 ($r = 0,39$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

Відмічалися статистично достовірні кореляційні зв'язки середньої сили між показниками ЕІ та функціонального стану печінки, а також показниками ліпідограми. Так, вміст МСМ 254 корелював з рівнем загального білірубіну в сироватці крові ($r = 0,47$, $p < 0,05$), активністю АЛАТ ($r = 0,63$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), вмістом ЗХС ($r = 0,32$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,67$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,67$, $p < 0,05$), загального білка ($r = -0,51$, $p < 0,05$), КА ($r = 0,31$, $p < 0,05$). МСМ 280 і активністю АЛАТ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), вмістом загального білка ($r = -0,46$, $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = -0,30$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), КА ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Зростання кількості МСМ очевидно спричинено безпосереднім токсичним впливом СК, що проявляється недостатністю систем детоксикації, внаслідок чого порушуюся знешкодження екзогенних токсинів і відбувається нагромадження проміжних продуктів метаболізму.

3.3 Показники перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи і цитокінів

Згідно із сучасними даними, в основі патофізіології подагри є моноурат-індукований запальний процес, який супроводжується значним підвищенням активності процесів ПОЛ і пригніченням АОС.

Про інтенсивність процесів ПОЛ судили за вмістом МДА в сироватці крові, який у надмірних кількостях призводить до пошкодження клітинних мембран і стінок судин. Він є одним із провідних факторів розвитку запального процесу та його хронізації. Для вивчення рівня АОС досліджували активність СОД, ЦП і каталази у сироватці крові.

Як видно з даних таблиці 3.8, концентрація МДА у сироватці крові статистично достовірно збільшилась, порівняно з контрольною групою, у всіх групах хворих на подагру, але найбільше у пацієнтів II групи із супутнім ураженням печінки – у 2,58 рази, тоді як у I групі – в 1,23 рази. У пацієнтів із супутнім НАСГ рівень МДА був вищим у 2,08 рази, аніж у хворих без ураження печінки, що свідчить про більшу інтенсивність процесів ПОЛ.

Таблиця 3.8 – Показники ПОЛ і АОС у хворих на подагру і подагру з НАСГ (M±m)

Показник	Контрольна група, n=30	Група I n=65	Група II n=58
МДА, мкмоль/л	2,44 ± 0,14	3,02 ± 0,06*	6,29 ± 0,25*#
СОД, ум.од	65,79 ± 1,02	61,50 ± 1,30*	45,42 ± 1,52*#
ЦП, мг/л	257,09 ± 11,83	292,25 ± 9,78*	492,58 ± 9,70*#
КТ, кат/л	17,96 ± 0,37	15,47 ± 0,21*	22,65 ± 0,54*#
Примітка 1. * – різниця достовірна порівняно з контрольною групою (p<0,05-0,001).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між I і II групами хворих (p<0,001).			

Щодо СОД, яка є показником активності АОС, то спостерігалось зменшення активності даного фермента в 1,07 рази в I групі, в 1,45 рази у II групі. Рівень СОД був значно нижчим (в 1,35 рази) у пацієнтів з подагрою в поєднанні з НАСГ, ніж без нього, що вказує на виснаження цієї системи на фоні активації ПОЛ. Поряд з цим підвищувався синтез ЦП в 1,92 рази в II групі і в 1,14 рази у I групі. Даний показник у пацієнтів із супутнім НАСГ значно перевищував аналогічний в осіб без ураження печінки. Активність каталази підвищувалась у групі II в 1,46 рази відповідно до групи I.

Отримані дані свідчать про погіршення перебігу подагри при супутній патології печінки, що можливо пов'язано з вивільненням біологічно активних речовин, активацією ПОЛ і пригнічення АОС, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки та розвитком ЕІ.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом СК в сироватці крові та показниками ПОЛ-АОС – рівнем МДА ($r = 0,49$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,55$, $p < 0,05$), активністю КТ ($r = 0,49$, $p < 0,05$), негативний – з СОД ($r = - 0,34$, $p < 0,05$). ШОЕ корелювала з МДА ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,42$, $p < 0,05$), КТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Важливе значення в патогенезі запалення при подагрі належить нейтрофілам, які не лише виконують протимікробний захист, але й можуть утворювати цитокіни запалення, і завдяки секреції протеаз призводять до розвитку моноурат-індукованого запального процесу в місцях відкладення кристалів МУН, в тому числі в ендотелії судин. Цитокіни відіграють особливу роль у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. Тому ми дослідили рівень прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у сироватці крові хворих на подагру і в поєднанні її з НАСГ.

Аналіз цитокінової системи у сироватці крові хворих на подагру дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялося зростанням як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапального (ІЛ- 10) цитокінів.

Як впливає з даних таблиці 3.9, у хворих на подагру було виявлено значне підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α в обох групах, причому в пацієнтів з супутнім НАСГ ці показники були вищі ($p < 0,001$), ніж без ураження печінки.

Таблиця 3.9 – Показники цитокинової системи у хворих на подагру і подагру з НАСГ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=30	Група I n=65	Група II n=58
ІЛ 1- β , пг/мл	1,80 \pm 0,14	5,56 \pm 0,14*	12,06 \pm 0,44*#
ФНП- α , пг/мл	4,30 \pm 0,20	12,47 \pm 0,28*	17,55 \pm 0,27*#
ІЛ 10, пг/мл	5,20 \pm 0,19	11,34 \pm 0,32*	15,73 \pm 0,47*#
Примітка 1. * – різниця достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників між I і II групами хворих ($p < 0,05-0,001$).			

Вміст ІЛ-1 β порівняно з контролем в I групі зріс в 3,09 рази, в II – в 6,70 рази. Зміни носили статистично достовірний характер у всіх групах. Концентрація ФНП- α мала аналогічну динаміку, тобто у хворих обох груп в 2,90 та 4,08 рази перевищувала показник контролю. Показники ІЛ-10 у хворих всіх груп були вищими від контрольних. При вивченні цитокинового статусу виявлено статистично достовірне збільшення концентрації протизапального цитокину ІЛ-10 в плазмі крові хворих I групи в 2,18 рази, II – 3,03 рази.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між концентраціями СК в сироватці крові та цитокинів – ІЛ-1 β ($r = 0,46$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,51$, $p < 0,05$), ІЛ-10 ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Також виявлено кореляційні зв'язки між цитокиновою системою і показниками системного запалення, ЕІ, функції печінки, ліпидограмою. Так, вміст ІЛ- 1 β корелював з ШОЕ ($r = 0,40$, $p < 0,05$), вмістом МСМ 254 ($r = 0,70$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,61$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,58$, $p < 0,05$), СОД ($r = -0,57$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,62$, $p < 0,05$), КТ ($r = 0,69$, $p < 0,05$), вмістом загального білірубину ($r = 0,45$, $p < 0,05$), загального білка ($r = -0,43$, $p < 0,05$), активністю

АлАТ ($r = 0,60$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,51$, $p < 0,05$), вмістом ЗХС ($r = 0,33$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,56$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

ФНП- α мав кореляційний зв'язок з ШОЕ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), вмістом МСМ 254 ($r = 0,62$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,56$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,63$, $p < 0,05$), СОД ($r = -0,50$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,64$, $p < 0,05$), КТ ($r = 0,55$, $p < 0,05$), загального білірубину ($r = 0,45$, $p < 0,05$), загального білка ($r = -0,38$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r = 0,54$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), вмістом ЗХС ($r = 0,30$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,55$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,55$, $p < 0,05$), КА ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Встановлено, що ІЛ-10 корелював з ШОЕ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), вмістом МСМ 254 ($r = 0,40$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,38$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,42$, $p < 0,05$), СОД ($r = -0,37$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,47$, $p < 0,05$), КТ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), загального білірубину ($r = 0,33$, $p < 0,05$), загального білка ($r = -0,34$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), вмістом ТГ ($r = 0,39$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

Отже, подагра супроводжується вираженими змінами цитокінової системи, що проявляється зростанням як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапального (ІЛ-10) цитокінів, що вказує на включення останніх в системну відповідь.

Резюме. Результати дослідження засвідчили, що хворі мали типові клінічні ознаки подагри: біль і обмеження рухів у суглобах, їх припухлість, почервоніння, підвищення локальної температури і температури тіла в пахвовій ділянці. При поєднанні подагри з НАСГ число уражених суглобів, клінічна вираженість їх змін і частота загострень захворювання протягом року зросли ($p < 0,05$). Також мали місце інтенсивніший біль за ВАШ ($p < 0,05$), активність подагри за GAS ($p < 0,05$). НАСГ у пацієнтів з подагрою погіршував їх загальний стан і якість життя, на що вказували частіший розвиток астено-вегетативного, диспепсичного синдромів, відчуття болю і важкості в правому підребер'ї та епігастрії ($p < 0,001$).

У хворих на подагру відзначено підвищення концентрації СК і СРБ у сироватці крові, ШОЕ та лейкоцитів відносно здорових осіб ($p < 0,05-0,001$). На тлі супутнього НАСГ ці показники були суттєво вищі ($p < 0,05$). Водночас вміст загального білірубину, загального білка, глюкози, активність АЛАТ, АсАТ при одній подагрі суттєво не відхилялися від норми, однак на фоні НАСГ всі виявилися вищими ($p < 0,001$).

В осіб з подагрою виявлено збільшення концентрації в крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА та зниження – ХС ЛПВЩ порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). При супутньому НАСГ ці зміни були більш вираженими, що свідчило про значнішу дис- та гіперліпідемію ($p < 0,001$).

Подібна закономірність сформувалася щодо показників ендотоксикозу – МСМ 254, МСМ 280 і ЛПІ відносно норми і подагри з НАСГ ($p < 0,05-0,001$).

Чітко прослідковувався дисбаланс показників ПОЛ і АОС. Зокрема, виявлено підвищення концентрації МДА та зниження активності СОД з одночасним зростанням вмісту ЦП та активності КТ в сироватці крові хворих з подагрою відносно норми ($p < 0,05$) та ще більше зростання при супутньому НАСГ порівняно з одною подагрою ($p < 0,001$).

Аналогічні зміни відбувалися з показниками цитокінової системи крові: збільшення вмісту ІЛ 1- β , ФНП- α , ІЛ 10 у крові хворих на одну подагру ($p < 0,05$) та ще більше при поєднанні її з НАСГ ($p < 0,001$).

Результати, викладені у розділі 3, опубліковано у наукових працях автора [270, 271, 272, 273].

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРМОГРАФІЧНОЇ СЕМІОТИКИ ПОДАГРИ

Термографія – це метод функціональної діагностики, основою якого є дистанційна реєстрація інфрачервоного випромінювання людського тіла.

Температура людського тіла переважно вища від температури навколишнього середовища. Отже, тіло виділяє тепло, основним носієм якого є інфрачервоне проміння. Людський організм є відкритою термодинамічною системою, яка поглинає енергію з довкілля і виділяє тепло назовні. Теплова енергія, що виробляється в організмі, потрібна для підтримки постійної температури тіла та збереження гомеостазу.

Тепловий малюнок здорових людей має «гарячі» та «холодні» зони, виникнення яких зумовлене певними причинами. Так, розміщені близько до поверхні великі кровоносні судини на термограмах виглядають як «гарячі» полоси. Інтенсивне посилення теплового малюнка виявляють на ділянках анатомічних заглиблень (орбіти, слуховий прохід, пахова ямка, пупок), між складками шкіри (шийні, субмамарні, міжсідничні), при дотиканні протилежних частин тіла (міжпальцеві проміжки, медіальні поверхні кінцівок). «Холодні» зони розміщені в місцях скупчення підшкірно-жирової клітковини, пониженого кровообігу і підвищеного випромінювання тепла. Такими виглядають молочні залози (не в період лактації), ніс, щоки, підборіддя, вушні раковини.

Тепловий малюнок шкіри може змінюватися під впливом багатьох фізіологічних, фізичних і фармакологічних факторів.

У здорової людини розподіл інфрачервоного випромінювання (ІЧВ) практично симетричний щодо середньої лінії тіла. Фізіологічним вважається перепад температур до 0,6 °С, патологічним – на 0,7 °С і більше [267, 274, 275].

Патологічні процеси, посилюючи або послаблюючи ІЧВ, можуть спричинити значні зміни термографічної картини. За допомогою термографії можна виявити не тільки поверхневі, але й глибокі порушення, які, завдяки провідності інфрачервоних променів, «проектуються» на шкіру. Кожний хворий має свою теплову картину, яку потрібно інтерпретувати.

Термографічне дослідження хворих на подагру в період загострення проводилось з врахуванням локалізації запального процесу, особливостей перебігу захворювання.

Нами обстежено 74 хворих на подагру чоловічої статі, віком від 29 до 78 років (в середньому – $57,09 \pm 1,32$). У 38 (51,4 %) пацієнтів діагностовано подагричний артрит верхніх і нижніх кінцівок. Серед них, на момент огляду, в 27 осіб мали місце чіткі ознаки загострення суглобів нижніх кінцівок, в 11 – верхніх. Крім того, подагричний артрит лише нижніх кінцівок діагностовано у 26 (35,1 %) пацієнтів, верхніх – у 10 (13,5 %).

З клінічних симптомів основною скаргою в усіх хворих був біль в уражених суглобах, значне обмеження рухів у них, набряклість. При об'єктивному огляді виявлено набряк, почервоніння шкіри, яка була гаряча на дотик, обмеження рухів через виражену болючість. Окрім того були астено-вегетативний та інтоксикаційний синдроми.

Частота локалізації запального процесу на нижніх кінцівках була наступною: 31 (58,5 %) мали артрит I плюсне-фалангового суглоба, 13 (24,5 %) – гомілково-ступневих і дрібних суглобів стоп, 9 (17,0 %) – колінних.

Контрольну групу склали 20 здорових осіб чоловічої статі репрезентативного віку. На термограмах в нормі видно вогнища гіпер- і гіпотермії. Спереду гіпертермічними є верхня третина стегна, верхня і середня третини гомілки, склепіння і міжпальцеві проміжки стоп. Гіпотермічними – передня поверхня колінного суглоба, задня нижня третина стегна і гомілки, п'ятки. Ізотермічними спереду є нижня і середня третина стегон і тил стопи (рис. 4.1, 4.2).

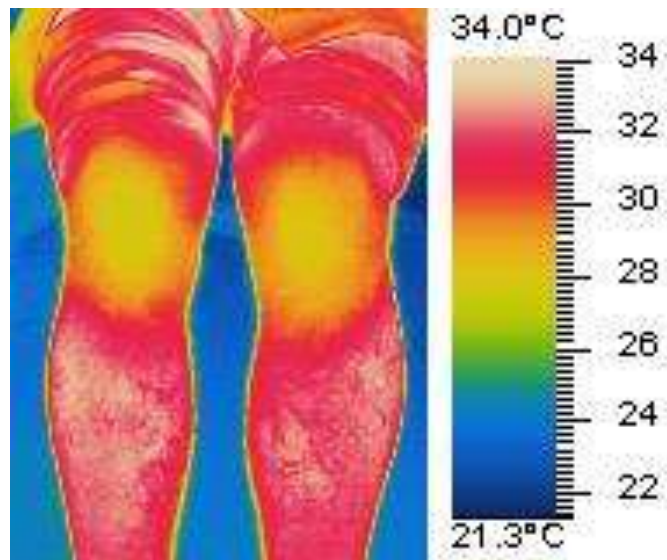


Рисунок 4.1 – Термограма передньої поверхні колін здорової людини

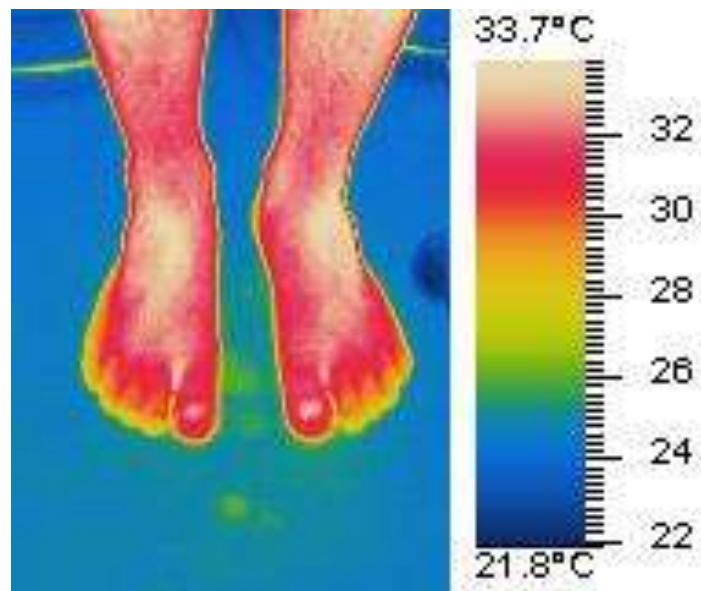


Рисунок 4.2 – Термограма нижньої третини гомілок і стоп здорової людини

Варто відмітити, що розподіл вогнищ гіпер- і гіпотермії на термограмах нижніх кінцівок здорових осіб був симетричний. В нормі індивідуальний температурний градієнт коливався від 0,1 до 0,6 °С. Порівняно нижчий перепад – $(0,31 \pm 0,04)$ °С – встановлений над ділянками гіпотермії, відносно вищий – $(0,44 \pm 0,03)$ °С – в місцях гіпертермії (табл. 4.1).

Аналіз термограм нижніх кінцівок хворих на подагру в фазі загострення показав значну зміну теплової картини в місцях запального процесу. Ділянкам ураження відповідали зони інтенсивної гіпертермії з

чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищували видиму гіперемію. Температурний градієнт коливався від 1,8 до 5,7 °С, $(4,35 \pm 0,13)$ °С.

Таблиця 4.1 – Температурний градієнт симетричних точок нижніх кінцівок у здорових осіб $(M \pm m)$, °С

Анатомічна ділянка n=20	Перепад температури між симетричними точками, $(M \pm m)$, °С
Верхня третина передньої поверхні гомілки	$0,44 \pm 0,03$
Нижня третина передньої поверхні гомілки	$0,38 \pm 0,04$
Тильна поверхня стопи	$0,31 \pm 0,04$

Для ілюстрації наводимо термограми хворих з подагрою у фазі загострення.

На термограмі (рис. 4.3) видно посилення теплового випромінювання в ділянці суглобів правої стопи і 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи.

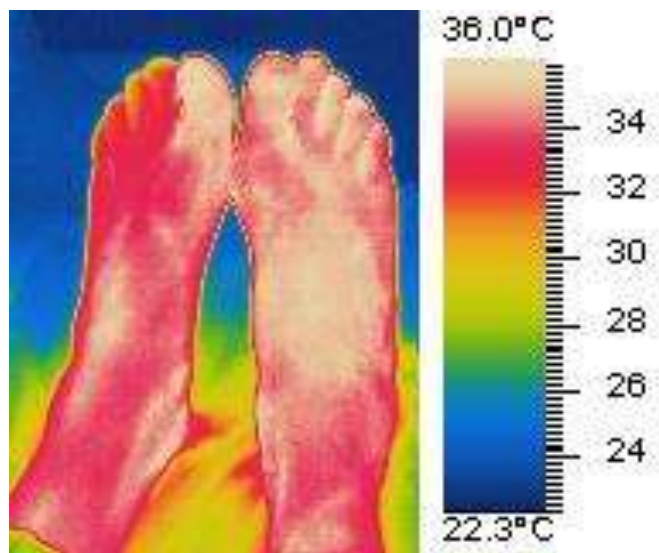


Рисунок 4.3 – Термограма хворого К., 52 роки. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням дрібних суглобів правої стопи, 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи.

II рентгенологічна стадія. ФНС II ст.

На термограмі (рис. 4.4) видно посилення теплового випромінювання в ділянці 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи.

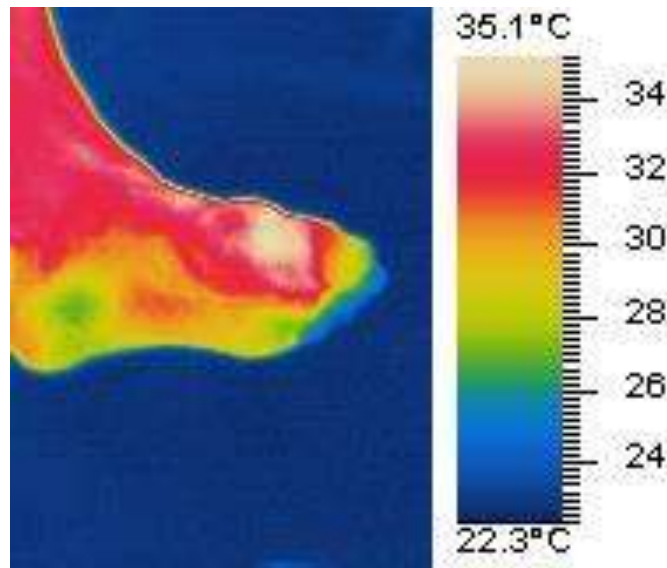


Рисунок 4.4 – Термограма хворого Л., 55 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи, з наявністю периферичних тофусів.

III рентгенологічна стадія. ФНС II ст.

При легкому перебігу захворювання перепад температури коливався від 1,8 до 3,8 °С, середньої важкості – від 3,2 до 5,4 °С, при важкому – від 4,8 до 5,7 °С. Вказаний градієнт температур був суттєво вищим від фізіологічної норми ($p < 0,001$). За даними таблиці 4.2, перепад температур при легкому перебігу подагри був нижчим, ніж при середньої важкості і важкому ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2 – Температурний градієнт симетричних точок уражених суглобів нижніх кінцівок у хворих на подагру в фазі загострення

Перебіг захворювання	Число хворих n=53	Перепад температур (M ± m), °C
Легкий	7	2,64 ± 0,30*
Середньої важкості	33	4,35 ± 0,10
Важкий	13	5,28 ± 0,07

Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,001$) порівняно з перебігом середньої важкості і важким.

Для ілюстрації приводимо короткі витяги з медичної карти стаціонарного хворого.

Хворий З., 62 роки, (медична карта стаціонарного хворого № 03232).
Клінічний діагноз: подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, з переважним ураженням 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи, обох ліктьових, гомілково-ступневих суглобів, з наявністю периферичних тофусів, II рентгенологічна стадія, ФНС II ст. Неалкогольний стеатогепатит, мінімальна активність.

Госпіталізований зі скаргами на біль, набряк, почервоніння, обмеження рухів у лівому I плюсне-фаланговому суглобі, поганий сон, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37,4 °С, відчуття важкості та дискомфорту в правому підребер'ї. Хворіє на подагру впродовж 10 років, стеатогепатитом 2 роки. Відмічає напади подагричного артрити 4-5 разів на рік. Останнє загострення виникло 2 дні тому, після порушення дієти. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Пульс 86 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони дещо приглушені. В легенях везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, помірно чутлива, поверхня гладка, край заокруглений. Периферичні набряки відсутні. I плюсне-фаланговий суглоб лівої стопи – набряклий, багряного кольору, болючий при пальпації, має місце локальне підвищення температури, активні та пасивні рухи різко обмежені через біль. Хо́да утруднена. Відмічає незначний біль при пальпації обох ліктьових, гомілково-ступневих суглобів. Шкіра та локальна температура над ними не змінені. Наявні тофуси в ділянці вушних раковин, ліктьових суглобів.

Аналіз крові: лейкоцити – $12,44 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 11 %, сегментоядерні – 72 %, моноцити – 2 %, лімфоцити – 15 %, ШОЕ – 29 мм/год, СРБ – 12,3 мг/л, СК – 480,3 мкмоль/л, загальний білірубін –

24,6 мкмоль/л, загальний білок – 67,5 г/л, АЛАТ – 46,6 ОД/л, АсАТ – 49,7 ОД/л, глюкоза – 7,1 ммоль/л, ЗХС – 6,32 ммоль/л, ТГ – 3,21 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 0,64 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 5,24 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,45 ммоль/л, КА – 8,88, МСМ 254 – 587 ум. од, МСМ 280 – 233 ум. од, ЛШ – 4,88, МДА – 7,84 мкмоль/л, СОД – 27,6 ум. од, ЦП – 487,2 мг/л, КТ – 30,8 кат/л, ІЛ 1- β – 13,28 пг/мл, ФНП- α – 20,4 пг/мл, ІЛ 10 – 10,6 пг/мл.

УЗД органів черевної порожнини. Контур печінки рівний, нечіткий, нижній край заокруглений, капсула не змінена. Ехоструктура паренхіми підвищеної ехогенності з нечітким зернистим малюнком, неоднорідна. Звукопровідність тканини суттєво знижена (дорзальне згасання УЗ сигналу). Судинний малюнок збіднений.

На термограмі (рис. 4.5), в ділянці лівого 1-го плюсне-фалангового суглоба видно світле вогнище гіпертермії з чіткими контурами, яке за розмірами перевищувало видиму гіперемію. Максимальний температурний градієнт склав 4,6 °С.

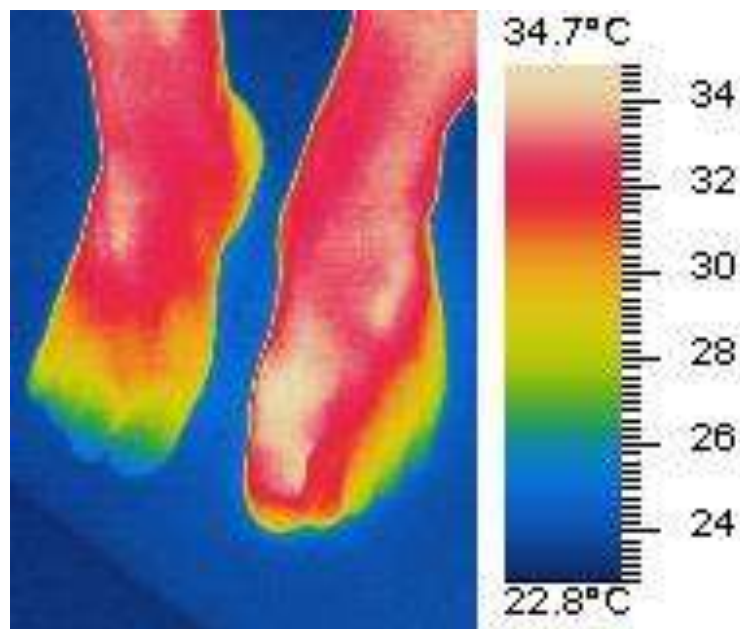


Рисунок 4.5 – Термограма хворого З., 62 роки. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, з переважним ураженням 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи, обох ліктьових, гомілково-ступневих суглобів, з наявністю периферичних тофусів, II рентгенологічна стадія, ФНС II ст.

Хворий Д., 70 років, пенсіонер, (медична карта стаціонарного хворого № 00251). Скаржився на біль у суглобах лівої стопи, 5-му пальці, його набряк, почервоніння, а також біль і обмеження рухів в лівому гомілково-ступневому суглобі, виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38,0 °С.

Хворіє на подагру близько 5-ти років. Відмічає напади подагричного артриту 4-5 разів на рік. Останнє загострення виникло 4 дні тому, що пов'язує із порушенням дієти. Госпіталізований у зв'язку з погіршенням стану.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Пульс 91 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Температура тіла 37,9 °С. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Периферичні набряки відсутні. Суглоби лівої стопи набряклі, болючі при пальпації, рухах, рухи обмежені. Множинні тофуси в ділянці V пальця лівої стопи. Шкіра гаряча на дотик, гіперемована.

Клінічний діагноз: подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, з ураженням дрібних суглобів лівої стопи, лівого гомілково-ступневого суглоба, з наявністю периферичних тофусів, III рентгенологічна стадія, ФНС II ст.

Аналіз крові: лейкоцити – $8,09 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 14 %, сегментоядерні – 59 %, еозинофіли – 1 %, моноцити – 4 %, лімфоцити – 22 %, ШОЕ – 21 мм/год, СРБ – 6 мг/л, СК – 379,1 мкмоль/л, МСМ 254 – 328 ум. од, МСМ 280 – 129 ум. од, ЛШ – 2,70, МДА – 3,30 мкмоль/л, СОД – 53,3 ум. од, ЦП – 268,6 мг/л, КТ – 16,6 кат/л, ІЛ 1- β – 5,12 пг/мл, ФНП- α – 14,5 пг/мл, ІЛ 10 – 15,9 пг/мл.

На термограмі (рис. 4.6), зробленій на 4-ий день захворювання, в ділянці тильної поверхні лівої стопи спостерігаються вогнища високої

інтенсивності без чітких контурів. Максимальний температурний градієнт склав 5,6 °С над проекцією 5-го пальця.

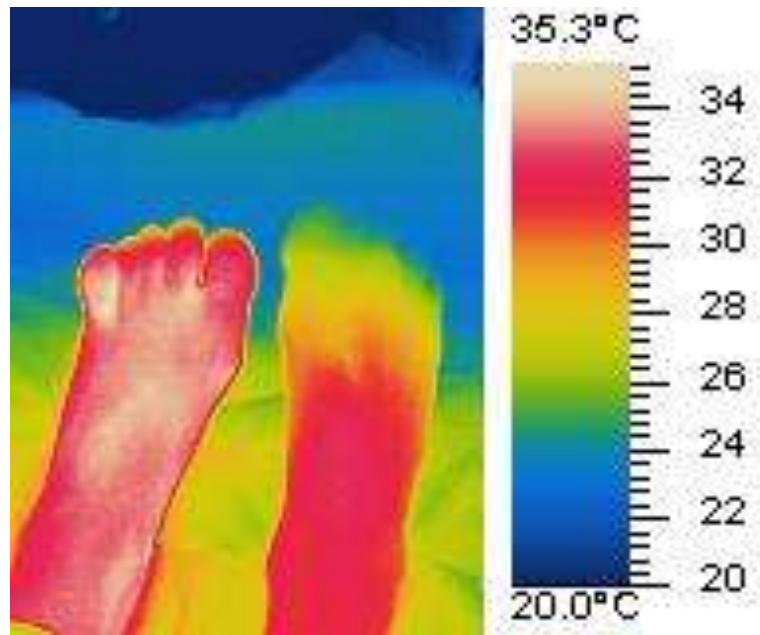


Рисунок 4.6 – Термограма хворого Д., 70 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, з ураженням дрібних суглобів лівої стопи, лівого гомілково-ступневого суглоба, з наявністю периферичних тофусів, III рентгенологічна стадія, ФНС II ст.

Подагричний артрит верхніх кінцівок у фазі загострення діагностовано у 21 пацієнта. Хворі скаржилися на біль та обмеження рухів в уражених суглобах, їх набряк. При об'єктивному огляді виявлено набряк, почервоніння шкіри, яка була гаряча на дотик, обмеження рухів через виражену болючість. Окрім того були астено-вегетативний та інтоксикаційний синдроми.

По частоті місцевий запальний процес локалізувався: кисть – у 11 хворих, ліктьовий суглоб – у 5.

Контрольну групу склали 20 здорових осіб. В нормі на термограмах верхніх кінцівок також спостерігаються зони підвищеного і пониженого випромінювання. Гіпертермічними є медіальна поверхня плеча і внутрішня поверхня передпліччя, ділянки міжпальцевих проміжків (рис. 4.7).

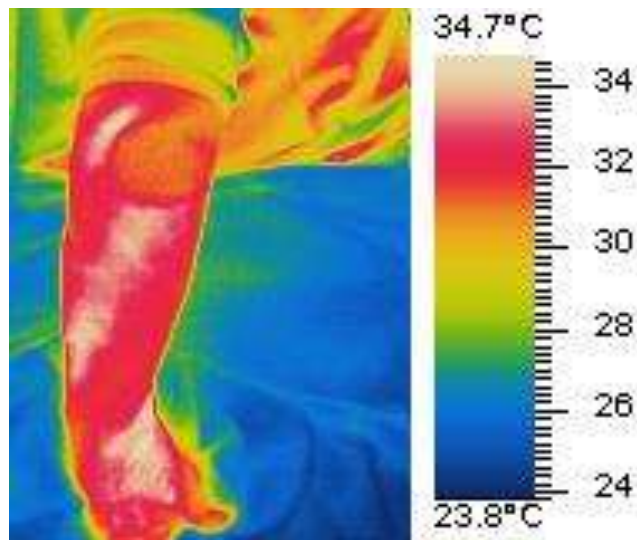


Рисунок 4.7 – Термограма задньої поверхні передпліччя та ліктя
здорової людини

У здорових осіб температурний градієнт коливався від 0 до 0,6 °С. Порівняно нижчий перепад – $(0,25 \pm 0,04)$ °С – встановлений над ділянками гіпотермії, більш високий – $(0,46 \pm 0,03)$ °С – в місцях гіпертермії (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Температурний градієнт симетричних точок верхніх кінцівок у здорових осіб

Анатомічна ділянка n=21	Перепад температури між симетричними точками (M ± m), °С
Нижня третина передньої поверхні плеча	$0,46 \pm 0,03$
Нижня третина передньої поверхні передпліччя	$0,40 \pm 0,04$
Тильна поверхня кисті, пальці кисті	$0,25 \pm 0,04$

На термограмах верхніх кінцівок хворих на подагру в фазі загострення спостерігалися ділянки інтенсивної гіпертермії з чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищували видиму гіперемію. Температурний градієнт коливався від 2,9 до 5,6 °С, $(4,28 \pm 0,17)$ °С.

Для ілюстрації наводимо термограми хворих з подагрою у фазі загострення.

На термограмі (рис. 4.8) видно посилення теплового випромінювання над ліктьовим суглобом.

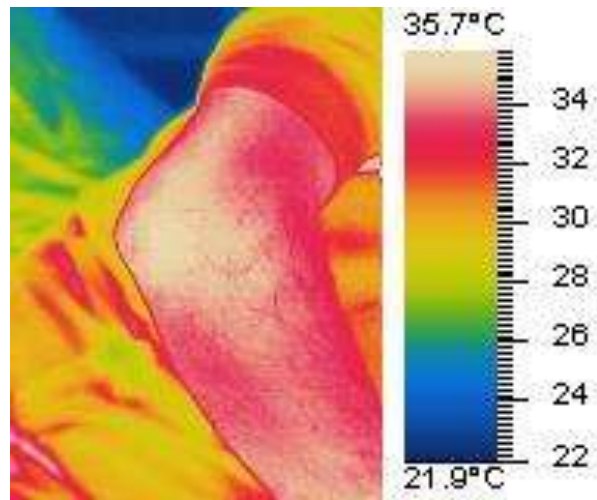


Рисунок 4.8 – Термограма хворого М., 55 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням ліктьових суглобів, кистей, з наявністю периферичних тофусів.

II рентгенологічна стадія. ФНС II ст.

На термограмі (рис. 4.9) видно посилення теплового випромінювання тильної поверхні лівої кисті.

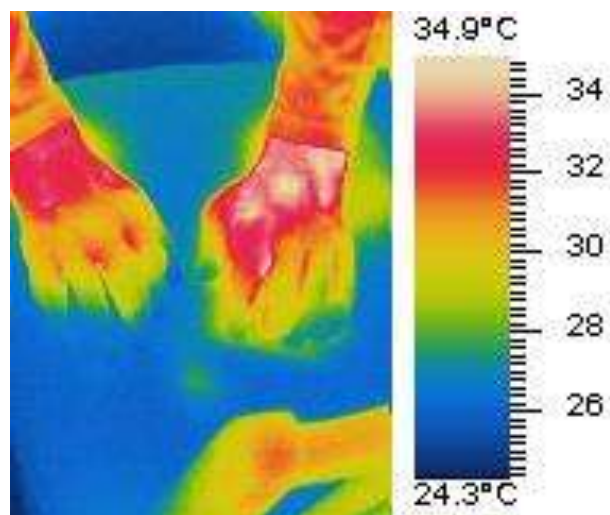


Рисунок 4.9 – Термограма хворого Б., 66 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням суглобів кистей, ліктьових суглобів. Множинні тофуси в ділянці ліктьових суглобів, кистей. II рентгенологічна стадія. ФНС III ст.

На термограмі (рис. 4.10) видно посилення теплового випромінювання тильної поверхні лівої кисті.

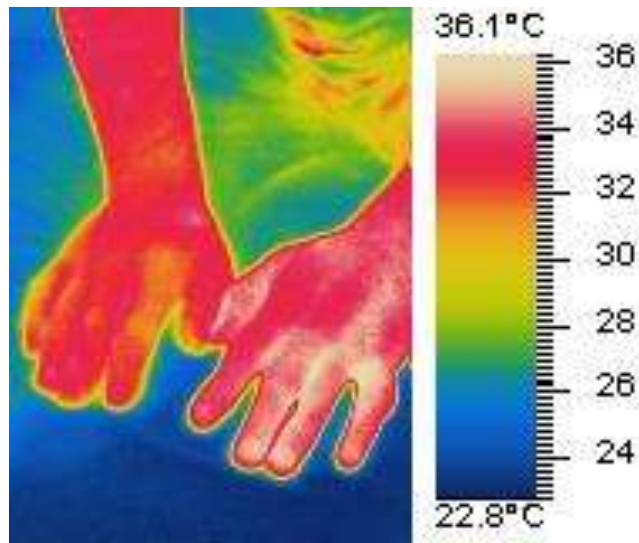


Рисунок 4.10 – Термограма хворого Б., 65 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням суглобів кистей. II рентгенологічна стадія. ФНС II ст.

Перепад температури коливався при перебігу середньої важкості від 2,9 до 4,9 °С, при важкому – від 5,2 до 5,6 °С. Вказаний градієнт температур був суттєвіше вищим за норму ($p < 0,001$). За даними таблиці 4.4, перепад температур при перебігу подагри середньої важкості був меншим, ніж при важкому ($p < 0,001$).

Таблиця 4.4 – Температурний градієнт симетричних точок уражених суглобів верхніх кінцівок у хворих на подагру в фазі загострення

Перебіг захворювання	Число хворих n=21	Перепад температур (M ± m), °C
Середньої важкості	16	3,95 ± 0,15*
Важкий	5	5,32 ± 0,08
Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,001$) між перебігом середньої важкості і важким.		

Для ілюстрації наводимо виписку з медичної карти стаціонарного хворого.

Хворий М., 49 років, (медична карта стаціонарного хворого № 01451). Клінічний діагноз: подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, з переважним ураженням кистей, ліктьових, гомілково-ступневих суглобів, III рентгенологічна стадія. ФНС II ст. Множинні тофуси кистей, вушних раковин. Неалкогольний стеатогепатит, мінімальна активність.

Госпіталізований зі скаргами на біль, набряк, почервоніння, значне обмеження рухів у суглобах кистей, швидку втомлюваність, загальну слабкість. Хворіє на подагру впродовж 15 років, стеатогепатитом близько 6-7 років. Відмічає напади подагричного артриту 5-6 разів на рік. Останнє загострення виникло 3 дні тому, після надмірного фізичного навантаження. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Пульс 78 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони звучні. В легенях везикулярне дихання. Живіт збільшений за рахунок підшкірно-жирової клітковини, м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 4 см. Край заокруглений, чутливий при пальпації. Пастозність нижніх кінцівок. Суглоби стоп, гомілково-ступневі, ліктьові суглоби деформовані, дефігуровані. Відмічає незначний біль при пальпації обох ліктьових, гомілково-ступневих суглобів. Хо́да утруднена. Шкіра та локальна температура над ними не змінені. Наявні множинні тофуси в ділянці вушних раковин, ліктьових суглобів, суглобів кистей.

Третій палець правої кисті набряклий, гіперемований, гарячий на дотик, болючий. Спостерігається набряк всієї правої кисті. Активні та пасивні рухи різко обмежені із-за болю та множинних тофусів. На пальцях видно місця хірургічного розкриття тофусів. Пальці лівої кисті деформовані через наявність тофусів, набряклі, гарячі на дотик.

Аналіз крові: лейкоцити – $9,17 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 9 %, сегментоядерні – 52 %, еозинофіли – 6 %, моноцити – 2 %, лімфоцити – 31 %, ШОЕ – 27 мм/год, СРБ – 26,0 мг/л, СК – 552,0 мкмоль/л, Загальний білірубін – 36,2 мкмоль/л, загальний білок – 59,5 г/л, АЛАТ – 41,7 ОД/л, АсАТ – 36,6 ОД/л, глюкоза – 5,05 ммоль/л, ЗХС – 6,43 ммоль/л, ТГ – 2,91 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,21 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 4,82 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,31 ммоль/л, КА – 4,31, МСМ 254 – 704 ум. од, МСМ 280 – 351 ум. од, ЛШ – 1,56, МДА – 6,25 мкмоль/л, СОД – 38,3 ум. од, ЦП – 499,8 мг/л, КТ – 26,4 кат/л, ІЛ 1- β – 8,34 пг/мл, ФНП- α – 19,8 пг/мл, ІЛ 10 – 23,3 пг/мл.

УЗД органів черевної порожнини. Нижній край печінки заокруглений, капсула не змінена, контур рівний, нечіткий. Підвищеної ехогенності, ущільнена з нечітким зернистим малюнком, неоднорідна. Звукопровідність тканини суттєво знижена (дорзальне згасання УЗ сигналу). Судинний малюнок збіднений.

На термограмах (рис 4.12 А) видно вогнище інтенсивної гіпертермії тильної і внутрішньої поверхонь 3-го пальця правої кисті. ΔT становив $2,3^\circ\text{C}$. На термограмах (рис 4.12 Б) лівої кисті спостерігається ділянка гіпотермії в проекції 5-го пальця, що вказує на відсутність запального процесу у ньому, порівняно з іншими пальцями. ΔT був $4,2^\circ\text{C}$.

Хворий М., 57 років, (медична карта стаціонарного хворого № 08046). Скаржився на біль, набряк, почервоніння, обмеження рухів у дрібних суглобах кистей, більше лівої, правому ліктьовому суглобі, виражену загальну слабкість, дратівливість, зниження працездатності, підвищення температури тіла до $37,0^\circ\text{C}$.

Хворіє на подагру близько 20 років. Відмічає напади подагричного артриту 3-4 рази на рік. Останнє загострення виникло 3 дні тому. Лікувався самостійно. Госпіталізований у зв'язку з посиленням болю, погіршенням стану.

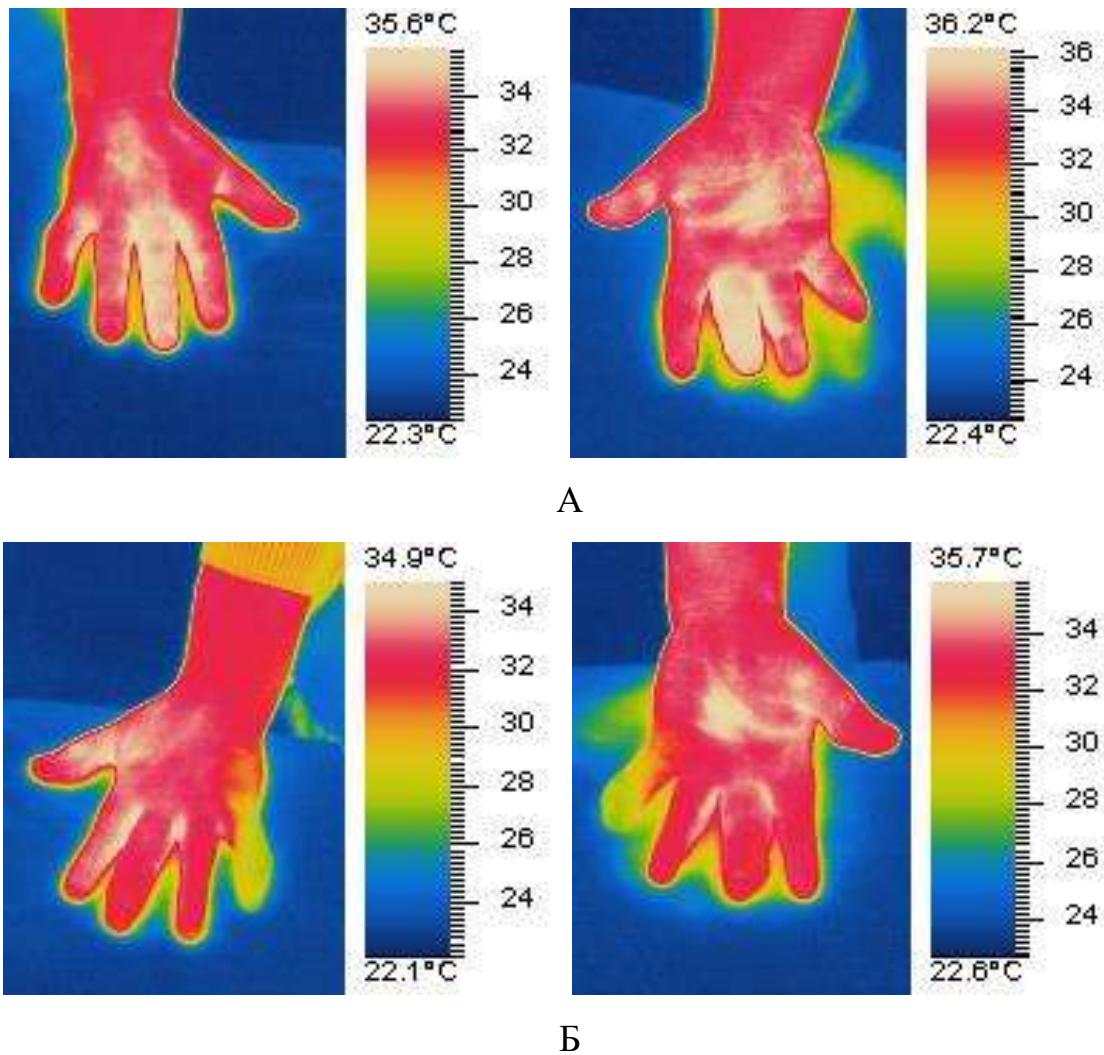


Рисунок 4.12 – Термограма хворого М., 49 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, з переважним ураженням кистей, ліктьових, гомілково-ступневих суглобів, III рентгенологічна стадія.

ФНС II ст. Множинні тофуси кистей, вушних раковин.

А – гіпертермія тильної і внутрішньої поверхні 3-го пальця правої кисті. Б – гіпотермія тильної і внутрішньої поверхні 5-го пальця лівої кисті.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Пульс 84 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Температура тіла 37,3 °С. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю правої реберної дуги. Периферичних набряків немає. Права і ліва кисті набряклі, гіперемовані, гарячі на дотик. Рухи

обмежені, болючі. Правий ліктьовий суглоб набряклий, гіперемований, гарячий на дотик, болючий. В ділянці вушних раковин, ліктьових суглобів – множинні тофуси.

Клінічний діагноз: подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням ліктьових суглобів, кистей. II рентгенологічна стадія. ФНС II ст. Множинні тофуси в ділянці вушних раковин, ліктьових суглобів.

Аналіз крові: лейкоцити – $11,82 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 10 %, сегментоядерні – 65 %, моноцити – 2 %, лімфоцити – 23 %, ШОЕ – 29 мм/год, СРБ – 12 мг/л, СК – 546,5 мкмоль/л, МСМ 254 – 347 ум. од, МСМ 280 – 148 ум. од, ЛШ – 3,00, МДА – 2,60 мкмоль/л, СОД – 69,7 ум. од, ЦП – 190,5 мг/л, КТ – 16,7 кат/л, ІЛ 1- β – 5,90 пг/мл, ФНП- α – 10,7 пг/мл, ІЛ 10 – 12,66 пг/мл.

На термограмах (рис 4.13 А, Б) спостерігаються вогнища високої інтенсивності без чітких контурів. Перепад температури від 1,9 до 3,6 °С.

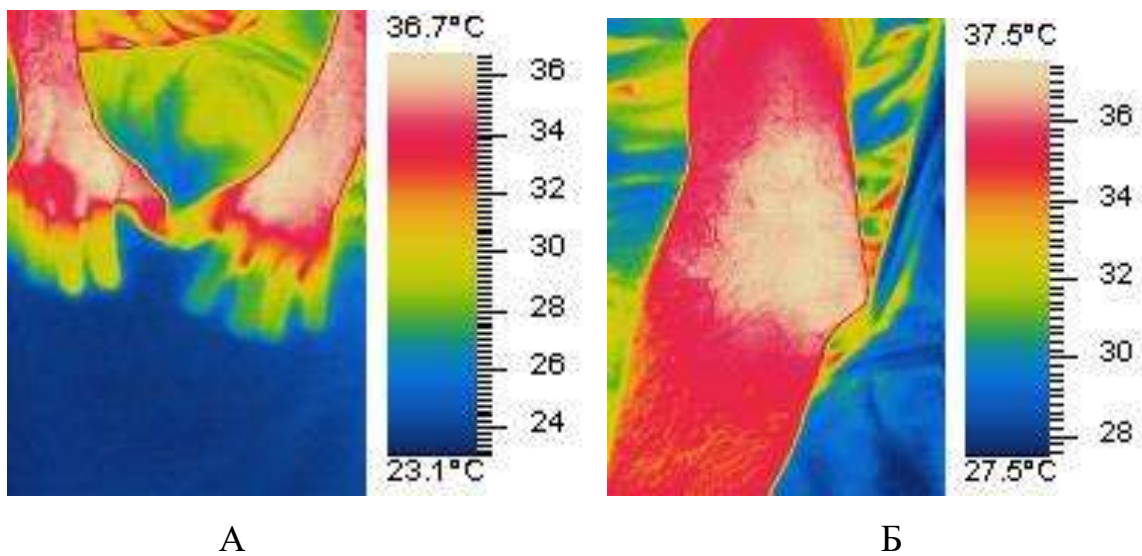


Рисунок 4.13 – Термограма хворого М., 56 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням ліктьових суглобів, кистей. II рентгенологічна стадія. ФНС II ст. Множинні тофуси в ділянці вушних раковин, ліктьових суглобів.

А – гіпертермія тильної поверхні правої та лівої кистей. Б – гіпертермія в ділянці правого ліктьового суглобу.

В ході дослідження, з метою визначення різниці перепаду температур у пацієнтів з однією подагрою і при її поєднанні з НАСГ, усіх хворих поділили на дві групи. До групи I увійшло 38 хворих на подагру без ураження печінки, до групи II – 36 із супутнім НАСГ. Групу порівняння склали 20 здорових осіб.

За даними таблиці 4.5 температурний градієнт у пацієнтів з подагрою без ураження печінки становив $(3,99 \pm 0,17)$ °С, а в хворих з супутнім НАСГ – $(4,41 \pm 0,14)$ °С. Однак, істотної різниці між температурними градієнтами в цих групах не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.5 – Температурний градієнт симетричних ділянок уражених суглобів хворих на подагру в фазі загострення

Показник	Контрольна група, n = 20	Хворі (M±m), °С	
		Група I n = 38	Група II n = 36
Температурний градієнт	$0,37 \pm 0,04$	$3,99 \pm 0,17^*$	$4,41 \pm 0,14^*$
Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.			

Кореляційний аналіз встановив позитивний середній зв'язок між градієнтом температури і ШОЕ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), слабкий з вмістом МСМ 254 ($r = 0,25$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,27$, $p < 0,05$), негативний – з СОД ($r = - 0,27$, $p < 0,05$).

При подагрі в фазі загострення на термограмах видно зони інтенсивного випромінювання, які відповідають місцям накопичення СК і її солей в уражених суглобах, відображаючи запалення навколишніх тканин. Підвищення метаболізму в ділянці запального процесу збільшує перфузію крові та, відповідно, теплопровідність, що відображається на термограмі появою ділянки гіпертермії.

Резюме. Термографічне обстеження у хворих на подагру дало змогу виявити термосеміотику цієї хвороби. У фазі загострення має місце інтенсивне інфрачервоне випромінювання з ураженої ділянки тіла. На термограмах воно проявляється термоасиметрією із зоною інтенсивної гіпертермії з чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищували видиму гіперемію. Температурний градієнт у вогнищі запалення коливався від 1,8 до 5,7 °С ($4,35 \pm 0,13$) °С у порівнянні з симетричними здоровими ділянками тіла обстежуваних й був вищим, не залежав від локалізації та тривалості захворювання. Мало місце його збільшення при наростанні важкості захворювання.

Досліджено вплив супутнього НАСГ на температурний градієнт у зоні уражених суглобів. Результати показали тенденцію до більших середніх значень у групі хворих на подагру в поєднанні з НАСГ ніж у групі з однією подагрою.

Результати, викладені у розділі 4, опубліковано у наукових працях автора [276, 277, 278, 279, 280].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ КАРБОЛАЙН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ТА ЇЇ ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

5.1 Клінічні критерії ефективності лікування

Під спостереженням було 65 хворих з подагрою без ураження печінки (група I) і 58 пацієнтів з подагрою у поєднанні з НАСГ (група II). Кожна з них поділена на дві підгрупи: I А (27 хворих) і II А (23), що отримували БТ; I Б (38 пацієнтів) та II Б (35), які додатково приймали ентеросорбент карболайн. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб.

У динаміці лікування у хворих обох груп відбувалося зменшення клінічних проявів захворювання та покращення їхнього самопочуття. У пацієнтів групи I на 2-3-й день, а у хворих із супутнім ураженням печінки – на 3-4-й день захворювання відмічалось суттєве поліпшення загального стану, зменшилися припухлість, почервоніння суглоба та інтенсивність болю, знизилася локальна температура над ураженим суглобом, нормалізувалася температура тіла.

Як видно на рис. 5.1, у пацієнтів підгрупи I А після лікування інтенсивність болю за ВАШ зменшилася з $(55,19 \pm 1,4)$ мм до $(18,41 \pm 3,21)$ мм ($p < 0,001$), а в підгрупі I Б – з $(57,16 \pm 1,4)$ мм до $(11,66 \pm 2,12)$ мм ($p < 0,001$). У підгрупі II А – з $(69,04 \pm 1,67)$ мм до $(30,48 \pm 4,68)$ мм ($p < 0,001$), а в підгрупі II Б (на фоні прийому ентеросорбенту) – з $(69,31 \pm 1,34)$ мм до $(21,20 \pm 2,82)$ мм ($p < 0,001$).

У табл. 5.1 наведена динаміка клінічних симптомів, синдромів та даних об'єктивного огляду в пацієнтів груп I та II до і після лікування. В результаті проведеного лікування у хворих зменшилися клінічні прояви ендотоксикозу, больовий та диспепсичний синдроми. Ефективність лікування оцінювали за зміною скарг.

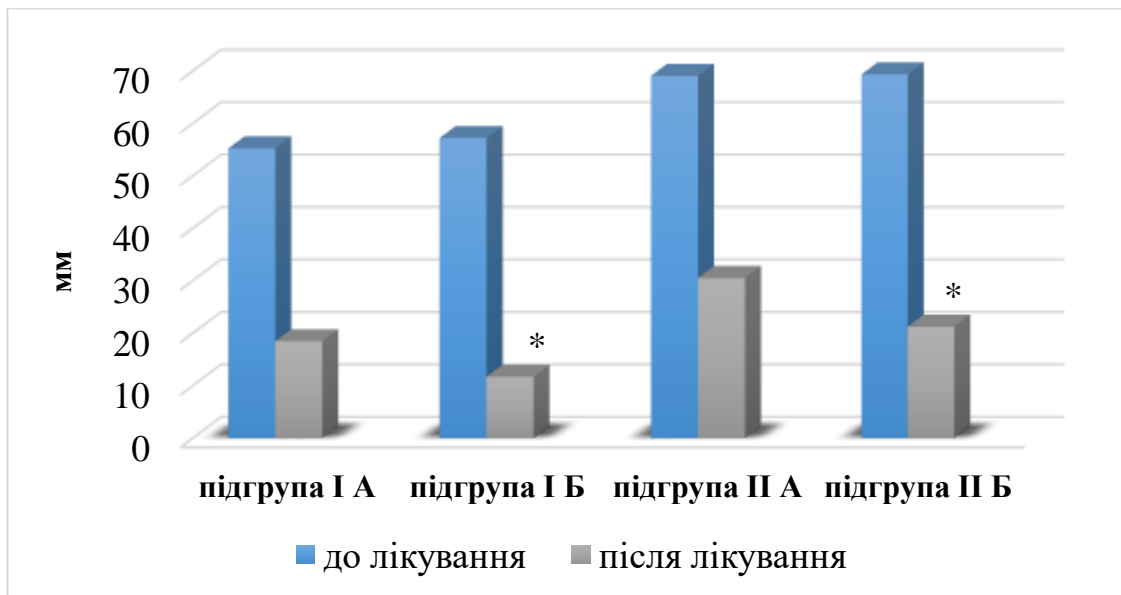


Рисунок 5.1. – Інтенсивність болю за ВАШ у хворих на подагру і подагру з НАСГ до і після лікування

Примітка. * – вірогідність різниці показників у підгрупах до і після лікування ($p < 0,001$).

Больовий синдром після лікування був виявлений у 3 (11,1 %) хворих підгрупи I А та 1 (2,6 %) – підгрупи I Б, важкість і дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії – відповідно в 5 (18,5 %) і 3 (7,9 %). Нудота відмічалася в 4 (14,8 %) пацієнтів підгрупи I А та 1 (2,6 %) – підгрупи I Б, зниження апетиту – відповідно в 2 (7,4 %) і 1 (2,6 %), гіркота в роті – в 3 (11,1 %) та не була виявлена у пацієнтів підгрупи I Б. Метеоризм продовжував турбувати 3 (11,1 %) осіб підгрупи I А й 1 (2,6 %) хворого підгрупи I Б, чергування проносів із закрепамми – 5 (18,5 %) і 2 (5,3 %) відповідно.

На тлі лікування загальна слабкість продовжувала турбувати 3 (11,1 %) хворих підгрупи I А і 1 (2,6 %) підгрупи I Б, втомлюваність – 5 (18,5 %) і 3 (7,9 %), зниження працездатності – 3 (11,1 %) та 1 (2,6 %), дратівливість – 3 (11,1 %) й 2 (5,3 %) відповідно. При об'єктивному огляді здуття живота виявлено у 2 (7,4 %), пацієнтів підгрупи I А та не виявлено у пацієнтів підгрупи I Б.

Таблиця 5.1 – Динаміка клінічних симптомів і синдромів у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування

Симптом (синдром)	Підгрупа I А n=27				Підгрупа I Б n=38				Підгрупа II А n=23				Підгрупа II Б n=35			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування		до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Біль у правому підребер'ї	1	3,7	3	11,1	4	10,5	1	2,6	18	78,2	15	65,2	25	71,4	11	31,4
Важкість і дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії	3	11,1	5	18,5	6	15,8	3	7,9	19	82,6	14	60,9	31	88,6	23	65,7
Диспепсичний синдром:																
- нудота	2	7,4	4	14,8	4	10,5	1	2,6	12	52,2	8	34,8	16	45,7	5	14,3
- зниження апетиту	2	7,4	2	7,4	1	2,6	1	2,6	11	47,8	9	39,1	15	42,9	6	17,1
- гіркота в роті	1	3,7	3	11,1	2	5,3	0	0	6	26,0	4	17,4	7	20,0	2	5,7
- метеоризм	3	11,1	3	11,1	4	10,5	1	2,6	14	60,9	9	39,1	17	48,6	5	14,3

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
- чергування проносів із закрепами	5	18,5	5	18,5	6	15,8	2	5,3	11	47,8	10	43,5	18	51,4	7	20,0
Астено- вегетативний синдром:																
- загальна слабкість	6	22,2	3	11,1	10	26,3	1	2,6	20	87,0	7	30,4	31	88,6	5	14,3
-втомлюваність	9	33,3	5	18,5	14	36,8	3	7,9	20	87,0	7	30,4	27	77,1	3	8,6
-зниження працездатності	5	18,5	2	7,4	7	18,4	1	2,6	11	47,8	4	17,4	17	48,6	3	8,6
- дратівливість	8	29,6	3	11,1	11	28,9	2	5,3	14	60,9	6	26,0	21	60,0	6	17,1
Об'єктивні дані:																
- здуття живота	3	11,1	2	7,4	4	10,5	0	0	10	43,5	8	34,8	12	34,3	4	11,4
- болючість при пальпації у правому підребер'ї	-		-		-		-		11	47,8	8	34,8	10	28,6	6	17,1
- збільшення печінки	-		-		-		-		22	95,7	21	91,3	32	91,4	30	85,7

Біль у правій підреберній ділянці на тлі лікування турбував 15 (65,2 %) хворих підгрупи II А і 11 (31,4 %) – підгрупи II Б, важкість і дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії – відповідно в 14 (60,9 %) та 23 (65,7 %).

Нудоту відмічали 8 (34,8 %) пацієнтів підгрупи II А та 5 (14,3 %) – підгрупи II Б, зниження апетиту – відповідно 9 (39,1 %) і 6 (17,1 %), гіркоту в роті – 4 (17,4 %) й 2 (5,7 %). Метеоризм продовжував турбувати 9 (39,1 %) осіб підгрупи II А й 5 (14,3 %) – підгрупи II Б, чергування проносів із закрепамми – 10 (43,5 %) і 7 (20,0 %) відповідно.

На тлі лікування загальна слабкість продовжувала турбувати 7 (30,4 %) хворих підгрупи II А і 5 (14,3 %) – підгрупи II Б, втомлюваність – 7 (30,4 %) і 3 (8,6 %), зниження працездатності – 4 (17,4 %) та 3 (8,6 %), дратівливість – 6 (26,0 %) й 6 (17,1 %) відповідно.

При об'єктивному огляді здуття живота виявлено у 8 (34,8 %), пацієнтів підгрупи II А та 4 (11,4 %) – підгрупи I Б, болючість при пальпації у правому підребер'ї – у 8 (34,8 %) і 6 (17,1 %), збільшення печінки – у 21 (91,3 %) й 30 (85,7 %) відповідно.

Таким чином застосування комплексної терапії у хворих на подагру призвело до покращення клінічних проявів захворювання.

5.2 Показники запальних змін, функцій печінки та ендогенної інтоксикації

У хворих на одну подагру і при поєднанні її з НАСГ при госпіталізації мало місце статистично достовірне підвищення у крові вмісту СК, СРБ, ШОЕ, лейкоцитів.

Призначення БТ і ентеросорбенту карболайн сприяло зменшенню вмісту СК, зниженню активності запального процесу (табл 5.2).

Динаміка регресу вмісту СК у сироватці крові після проведеного лікування у пацієнтів групи I була вірогідно кращою порівняно з хворими групи II.

Таблиця 5.2 – Динаміка лабораторних показників у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування (M ± m)

Показник	Контроль-на група, n=30	Підгрупа I А n=27		Підгрупа I Б n=38		Підгрупа II А n=23		Підгрупа II Б n=35	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
СК, мкмоль/л	309,13 ± 14,16	444,01 ± 18,5*	389,03 ± 14,55*	470,87 ± 14,38*	353,01 ± 7,96*#	657,03 ± 11,64*	529,27 ± 12,32*	598,29 ± 20,14*	473,95 ± 7,75*#
		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
СРБ, мг/л	3,39 ± 0,17	10,36 ± 0,95*	6,36 ± 0,50*	12,06 ± 1,01*	3,51 ± 0,37#	19,05 ± 2,91*	8,04 ± 0,63*	19,94 ± 1,92*	7,79 ± 0,36*
		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
ШОЕ, мм/год	6,47 ± 0,65	20,59 ± 1,45*	11,37 ± 0,77*	18,47 ± 1,14*	7,95 ± 0,59#	27,00 ± 1,51*	14,43 ± 0,86*	30,51 ± 1,37*	11,94 ± 0,42*#
		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,46 ± 0,26	8,64 ± 0,49*	6,97 ± 0,31	9,02 ± 0,49*	6,15 ± 0,26	10,0 ± 0,59*	8,23 ± 0,28*	10,3 ± 0,34*	7,51 ± 0,21*#
		p ₁ <0,01		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,001).									
Примітка 2. p ₁ – вірогідність різниці показників у підгрупах IА і IБ до і після лікування.									
Примітка 3. p ₂ – вірогідність різниці показників у підгрупах IIА і IIБ до і після лікування.									
Примітка 4. # – вірогідність різниці між підгрупами IА і IБ після лікування, IIА і IIБ після лікування (p<0,05-0,001).									

На фоні БТ вміст СК зменшився у підгрупі I А в 1,14 рази, а в підгрупі I Б, при додатковому прийомі карболайну – в 1,33 рази. У підгрупі II А даний показник зменшився в 1,24 рази, $p < 0,001$, в підгрупі II Б – в 1,26 рази. Результати лікування у підгрупах I Б і II Б були кращими, ніж у підгрупах I А і II А ($p < 0,05-0,001$).

З показників активності запального процесу (ШОЕ, СРБ) відзначено зниження ШОЕ ($p < 0,001$) та концентрації СРБ ($p < 0,001$) у динаміці лікування в обох групах. Призначення БТ у підгрупі I А викликало зниження вмісту СРБ і ШОЕ в 1,63 рази і 1,81 рази відповідно. При цьому слід зазначити, що у пацієнтів підгрупи I Б після застосування ентеросорбенту зменшилася концентрація СРБ в 3,44 рази ($p < 0,001$), а ШОЕ – в 2,32 рази ($p < 0,001$), порівнюючи з контрольною групою дані показники нормалізувалися ($p > 0,05$). У хворих із супутнім НАСГ при застосуванні БТ вміст СРБ зменшився в 2,37 рази, а ШОЕ – в 1,87 рази. У підгрупі II Б при поєднанні з ентеросорбентом відбулося зниження СРБ в 2,56 рази ($p < 0,001$), ШОЕ – в 2,56 рази ($p < 0,001$).

Кількість лейкоцитів у крові пацієнтів після лікування у підгрупах I А і I Б нормалізувалася ($p > 0,05$), тоді як у підгрупі II А вона зменшилась в 1,22 рази, а в підгрупі II Б – 1,38 рази ($p < 0,001$).

Як видно з даних табл. 5.3, аналіз показників функціонального стану та маркерів пошкодження печінки у пацієнтів всіх підгруп до та після лікування не показав суттєвих змін ($p > 0,05$). У хворих підгруп I Б і II Б після застосування БТ і карболайну суттєво зменшився вміст загального білірубіну у крові, в 1,09 рази та 1,12 рази відповідно ($p < 0,05$). Варто відмітити, що після лікування виявлено суттєву різницю показників АЛАТ і АсАТ між підгрупами I А і I Б, АЛАТ – між підгрупами II А і II Б ($p < 0,05$). Рівень глікемії після лікування у підгрупі I А зменшився з $(5,86 \pm 0,28)$ ммоль/л до $(5,43 \pm 0,21)$ ммоль/л ($p > 0,05$), а в підгрупі I Б – з $(5,71 \pm 0,19)$ ммоль/л до $(5,41 \pm 0,15)$ ммоль/л ($p > 0,05$). У підгрупі II А – з $(6,73 \pm 0,36)$ ммоль/л до $(6,38 \pm 0,30)$ ммоль/л ($p > 0,05$), а в підгрупі II Б – з $(6,41 \pm 0,19)$ ммоль/л до $(6,27 \pm 0,14)$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Таблиця 5.3 – Порівняння показників функціонального стану та маркерів пошкодження печінки у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування (M±m)

Показник	Конт- рольна група n=30	Підгрупа ІА n=27		Підгрупа ІБ n=38		Підгрупа ІІА n=23		Підгрупа ІІБ n=35	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,98 ± 0,39	21,09 ± 0,95*	19,05 ± 0,66	20,44 ± 0,61*	18,68 ± 0,45	26,16 ± 1,05*	25,37 ± 0,55*	28,86 ± 0,95*	25,79 ± 0,97*
		p ₁ >0,05		p ₁ <0,05		p ₂ >0,05		p ₂ <0,05	
Загальний білок, г/л	72,81 ± 0,87	72,99 ± 2,42	72,28 ± 1,00	72,06 ± 0,99	72,21 ± 0,90	60,67 ± 1,14*	61,00 ± 1,13*	62,17 ± 0,93*	63,22 ± 0,90*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
АлАТ, ОД/л	28,91 ± 1,61	31,52 ± 2,32	30,77 ± 1,26	25,65 ± 1,65	24,40 ± 1,35#	47,54 ± 1,18*	46,10 ± 0,93*	47,97 ± 1,81*	45,22 ± 1,37*#
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
АсАТ, ОД/л	25,81 ± 1,23	26,85 ± 1,71	27,99 ± 1,23	28,00 ± 2,03	24,77 ± 1,13#	40,18 ± 1,14*	39,97 ± 1,09*	41,99 ± 0,90*	39,85 ± 0,86*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,001).
Примітка 2. p₁ – вірогідність різниці показників у підгрупах І А і І Б до і після лікування.
Примітка 3. p₂ – вірогідність різниці показників у підгрупах ІІ А і ІІ Б до і після лікування.
Примітка 4. # – вірогідність різниці між підгрупами І А і І Б після лікування, ІІ А і ІІ Б після лікування (p<0,05).

Аналіз даних табл. 5.4 не виявив суттєвих змін показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на подагру всіх підгруп ($p > 0,05$). Опісля лікування вони ще перевищували контроль ($p < 0,05-0,001$).

Повторне обстеження пацієнтів, після лікування, показало зменшення вмісту продуктів ЕІ в крові хворих на подагру і подагру з НАСГ. Встановлено статистично достовірне зниження рівнів МСМ 254, МСМ 280 і ЛШ (табл. 5.5).

У пацієнтів з подагрою без ураження печінки після застосування БТ і при поєднанні її з ентеросорбентом карболайн відбулася нормалізація вмісту МСМ 254 і МСМ 280 порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). У пацієнтів із супутнім НАСГ застосування БТ зменшило рівень ЕІ. Так, вміст МСМ 254 і МСМ 280 у сироватці крові пацієнтів після БТ знизився в 1,12 рази ($p < 0,05$) і 1,22 рази ($p < 0,05$). Приєднання до лікування ентеросорбента карболайн призвело до ще значнішого зменшення показників ЕІ. Вміст МСМ 254 у пацієнтів зменшився в 1,47 рази, а МСМ 280 – в 1,54 рази ($p < 0,001$).

Розрахунок ЛШ показав, що після лікування зменшилися прояви ЕІ: у підгрупі I А – в 1,14 рази, а після застосування ентеросорбенту карболайн – в 1,30 рази ($p < 0,001$). Порівняно з контрольною групою цей індекс в підгрупі I Б нормалізувався. У підгрупі II А суттєвої різниці до і після лікування не виявлено ($p > 0,05$). В підгрупі II Б під впливом лікування ЛШ знизився в 1,30 рази, але все ще був вищим, ніж у практично здорових осіб, в 1,20 рази ($p < 0,001$). Слід відмітити, що у всіх підгрупах виявлено суттєву різницю між застосуванням БТ і додатковому прийомі ентеросорбенту карболайн ($p < 0,05-0,001$).

Таким чином, приєднання до БТ ентеросорбенту карболайн призвело до значного зменшення вмісту в сироватці крові МСМ 254, МСМ280 та ЛШ у хворих на подагру.

Таблиця 5.4 – Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування (M ± m)

Показник	Конт- рольна група, n=30	Підгрупа I А n=27		Підгрупа I Б n=38		Підгрупа II А n=23		Підгрупа II Б n=35	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	4,57 ± 0,15	5,38 ± 0,14*	5,32 ± 0,14*	5,16 ± 0,19*	5,14 ± 0,18*	5,98 ± 0,35*	5,91 ± 0,35*	6,51 ± 0,19*	6,33 ± 0,17*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
ТГ, ммоль/л	1,32 ± 0,09	1,86 ± 0,14*	1,85 ± 0,14*	1,80 ± 0,15*	1,78 ± 0,15*	3,67 ± 0,21*	3,59 ± 0,21*	3,73 ± 0,15*	3,64 ± 0,16*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49 ± 0,06	1,17 ± 0,07*	1,18 ± 0,07*	1,26 ± 0,05*	1,27 ± 0,05*	1,04 ± 0,08*	1,05 ± 0,07*	0,96 ± 0,07*	1,02 ± 0,07*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,06 ± 0,12	3,47 ± 0,19	3,48 ± 0,18	3,52 ± 0,16*	3,51 ± 0,16*	4,31 ± 0,36*	4,29 ± 0,36*	4,67 ± 0,23*	4,61 ± 0,22*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,59 ± 0,04	0,84 ± 0,06*	0,83 ± 0,06*	0,81 ± 0,07*	0,80 ± 0,07*	1,65 ± 0,10*	1,62 ± 0,09*	1,68 ± 0,07*	1,64 ± 0,07*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	
КА	2,26 ± 0,19	4,60 ± 0,77*	4,51 ± 0,77*	3,32 ± 0,24*	3,28 ± 0,22*	5,97 ± 0,92*	5,61 ± 0,81*	7,46 ± 0,79*	6,45 ± 0,60*
		p ₁ >0,05		p ₁ >0,05		p ₂ >0,05		p ₂ >0,05	

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,05-0,001).

Примітка 2. p₁ – вірогідність різниці показників у підгрупах I А і I Б до і після лікування.

Примітка 3. p₂ – вірогідність різниці показників у підгрупах II А і II Б до і після лікування.

Таблиця 5.5 – Динаміка ендогенної інтоксикації у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування (М ± m)

Показник	Конт-рольна група, n=30	Підгрупа I А n=27		Підгрупа I Б n=38		Підгрупа II А n=23		Підгрупа II Б n=35	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МСМ 254, ум.од	334,7 ± 4,52	351,67 ± 4,02*	335,44 ± 5,82	351,91 ± 3,94*	329,47 ± 4,62	538,91 ± 20,74*	480,78 ± 18,55*	588,86 ± 17,35*	399,91 ± 16,85*#
		p ₁ <0,05		p ₁ <0,001		p ₂ <0,05		p ₂ <0,001	
МСМ 280, ум.од	147,7 ± 1,02	156,48 ± 3,54*	152,07 ± 3,66	156,45 ± 2,51*	147,92 ± 2,85	260,57 ± 16,91*	214,26 ± 11,69*	278,40 ± 15,09*	180,69 ± 8,90*#
		p ₁ >0,05		p ₁ <0,05		p ₂ <0,05		p ₂ <0,001	
ЛШ	1,53 ± 0,04	2,22 ± 0,14*	1,94 ± 0,10*	2,12 ± 0,11*	1,62 ± 0,05#	2,66 ± 0,21*	2,16 ± 0,13*	2,41 ± 0,18*	1,84 ± 0,07*#
		p ₁ <0,05		p ₁ <0,001		p ₂ >0,05		p ₂ <0,001	

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,001).
Примітка 2. p₁ – вірогідність різниці показників у підгрупах IА і IБ до і після лікування.
Примітка 3. p₂ – вірогідність різниці показників у підгрупах IIА і IIБ до і після лікування.
Примітка 4. # – вірогідність різниці між підгрупами IА і IБ після лікування, IIА і IIБ після лікування (p<0,05-0,001).

5.3 Показники перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи і цитокінів

Згідно з даними таблиці 5.6, у пацієнтів з подагрою без ураження печінки при застосуванні БТ вміст МДА знизився в 1,09 рази ($p < 0,05$), СОД зріс в 1,03 рази, активність КТ – в 1,07 рази, але все ще залишалися нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Вміст ЦП порівняно з контролем нормалізувався ($p > 0,05$).

Приєднання до БТ вуглецевого ентеросорбенту карболайн дозволило підвищити ефективність проведеного лікування, про що свідчило зростання активності СОД і каталази, зменшення вмісту МДА і ЦП в сироватці крові. У хворих підгрупи І Б рівень МДА знизився в 1,17 рази, СОД збільшився в 1,06 рази, КТ – в 1,13 рази ($p < 0,05$), ЦП знизився в 1,14 рази ($p < 0,001$). Порівняно з контролем дані показники нормалізувались. В обох підгрупах виявлено достовірну різницю між застосуванням БТ і додатковому прийому ентеросорбенту карболайн ($p < 0,05-0,001$).

У пацієнтів із супутнім НАСГ застосування БТ сприяло зменшенню вмісту МДА в 1,26 рази ($p < 0,05$), СОД підвищився в 1,16 рази ($p < 0,001$), вміст ЦП знизився у 1,08 рази ($p > 0,05$), а концентрація КТ – в 1,09 рази ($p > 0,05$). При порівнянні отриманих показників з контрольною групою виявлено значну різницю між ними ($p < 0,001$).

Приєднання ентеросорбента карболайн до БТ привело до ще більших змін досліджуваних показників. Вміст МДА у пацієнтів зменшився в 1,50 рази ($p < 0,001$), СОД збільшився в 1,37 рази ($p < 0,001$), рівень ЦП знизився в 1,17 рази ($p < 0,001$), концентрація КТ прийшла до норми ($p > 0,05$).

Таблиця 5.6 – Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=30	Підгрупа І А n=27		Підгрупа І Б n=38		Підгрупа ІІ А n=23		Підгрупа ІІ Б n=35	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДА, мкмоль/л	2,44 ± 0,14	3,07 ± 0,10*	2,82 ± 0,09*	3,00 ± 0,08*	2,56 ± 0,09#	6,32 ± 0,50*	5,01 ± 0,36*	6,27 ± 0,27*	4,16 ± 0,15*
		p ₁ <0,05		p ₁ <0,001		p ₂ <0,05		p ₂ <0,001	
СОД, ум.од	65,79 ± 1,02	60,39 ± 1,30*	62,03 ± 1,50*	62,29 ± 1,41*	66,22 ± 1,06#	47,47 ± 2,86*	55,01 ± 2,16*	44,07 ± 1,67*	60,56 ± 3,5*
		p ₁ >0,05		p ₁ <0,05		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
ЦП, мг/л	257,09 ± 11,83	300,32 ± 14,84*	281,91 ± 14,31	286,51 ± 13,07	250,76 ± 11,38	491,73 ± 17,87*	457,27 ± 18,78*	493,15 ± 11,21*	421,35 ± 12,49*
		p ₁ >0,05		p ₁ <0,05		p ₂ >0,05		p ₂ <0,001	
КТ, кат/л	17,96 ± 0,37	15,38 ± 0,28*	16,45 ± 0,22*	15,53 ± 0,29*	17,48 ± 0,21#	22,47 ± 0,97*	20,68 ± 0,82*	22,77 ± 0,64*	18,75 ± 0,39
		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₂ >0,05		p ₂ <0,001	
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,001).									
Примітка 2. p ₁ – вірогідність різниці показників у підгрупах ІА і ІБ до і після лікування.									
Примітка 3. p ₂ – вірогідність різниці показників у підгрупах ІІА і ІІБ до і після лікування.									
Примітка 4. # – вірогідність різниці між підгрупами ІА і ІБ після лікування (p<0,05-0,001).									

Результати спостережень свідчать, що призначення ентеросорбенту карболайн на тлі БТ сприяє покращенню процесів ПОЛ і АОС, про що свідчить зменшення концентрації МДА, підвищення активності СОД, зниження вмісту ЦП і каталази у сироватці крові хворих на подагру, однак при її поєднанні з НАСГ все ще утримується порушення рівноваги між досліджуваними показниками.

За даними табл. 5.7, призначення ентеросорбенту на тлі БТ сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові.

Оцінюючи наведені результати можна вважати, що проведення БТ подагри в поєднанні з вуглецевим ентеросорбентом карболайн, зменшує прояви ЕІ, дисбалансу процесів ПОЛ-АОС, вмісту як про- (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

5.4 Термографічні критерії перебігу подагри

Термографічне дослідження у пацієнтів з подагрою проводили в дні виписки після закінчення курсу лікування. Воно виконано 38 хворим з подагрою без ураження печінки (група I) і 36 – у поєднанні з НАСГ (група II). Залежно від лікування, яке отримували пацієнти, обидві групи розділено на підгрупи: I А (20 осіб) і II А (17), що отримували БТ; I Б (18 пацієнтів) і II Б (19), які додатково приймали ентеросорбент карболайн. Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб.

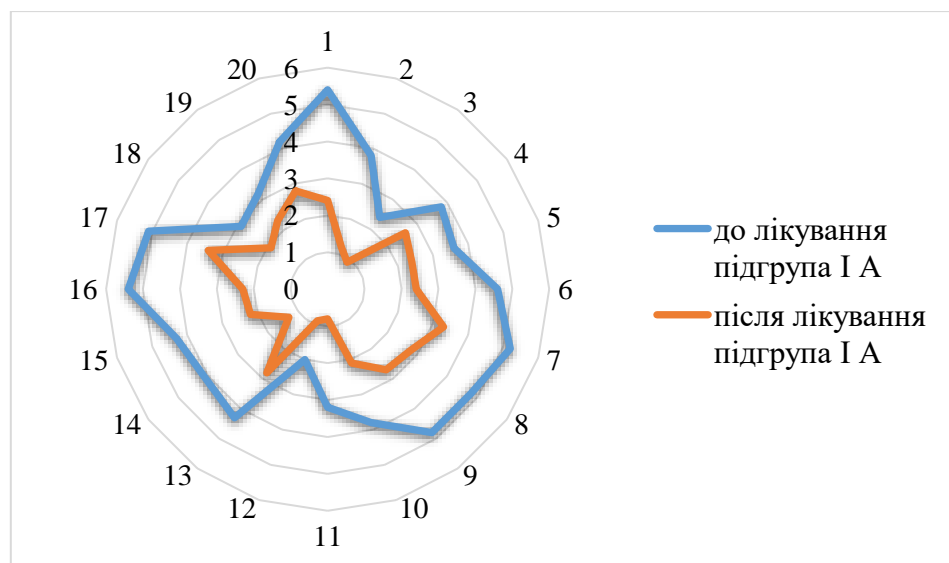
При виписці зі стаціонару 11 (29 %) осіб групи I і 15 (42 %) групи II скаржились на легкий біль в уражених суглобах. При об'єктивному огляді візуальних змін не виявлено, рухи активні, шкіра звичайного кольору, тепла на дотик.

Таблиця 5.7 – Динаміка показників цитокінової системи у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування ($M \pm m$)

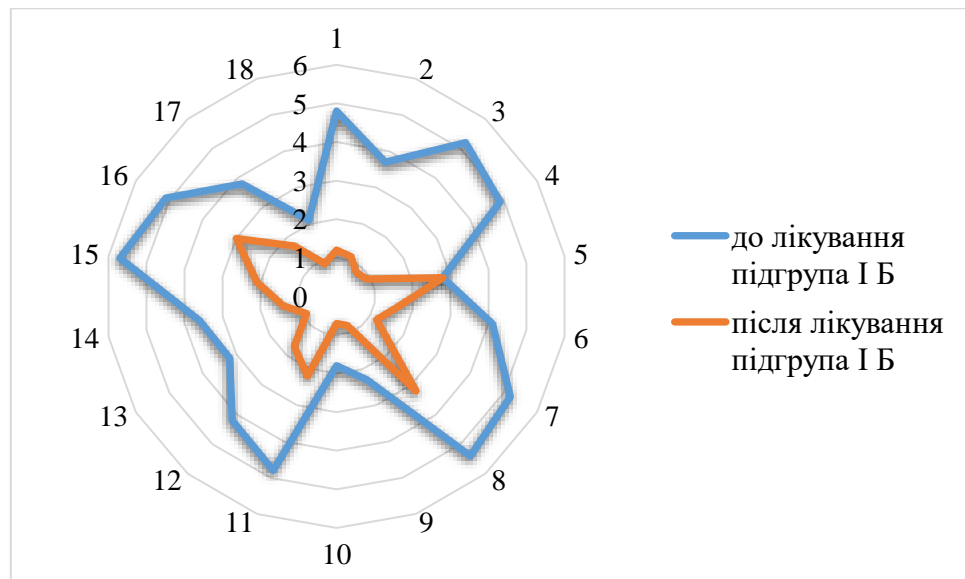
Показник	Конт- рольна група n=30	Підгрупа I А n=27		Підгрупа I Б n=38		Підгрупа II А n=23		Підгрупа II Б n=35	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ 1-β, пг/мл	1,80 ± 0,14	5,45 ± 0,21*	4,07 ± 0,18*	5,65 ± 0,19*	3,38 ± 0,15*#	11,96 ± 0,67*	7,44 ± 0,22*	12,13 ± 0,60*	6,83 ± 0,26*
		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
ФНП-α, пг/мл	4,30 ± 0,20	13,17 ± 0,41*	10,79 ± 0,33*	11,97 ± 0,36*	8,98 ± 0,21*#	17,89 ± 0,38*	12,80 ± 0,44*	17,33 ± 0,37*	8,91 ± 0,16*#
		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
ІЛ 10, пг/мл	5,20 ± 0,19	11,36 ± 0,52*	9,79 ± 0,39*	11,33 ± 0,42*	7,89 ± 0,25*#	16,56 ± 0,71*	13,01 ± 0,57*	15,18 ± 0,61*	10,51 ± 0,31*#
		p ₁ <0,05		p ₁ <0,001		p ₂ <0,001		p ₂ <0,001	
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників стосовно контрольної групи (p<0,001).									
Примітка 2. p ₁ – вірогідність різниці показників у підгрупах ІА і ІБ до і після лікування.									
Примітка 3. p ₂ – вірогідність різниці показників у підгрупах ІІА і ІІБ до і після лікування.									
Примітка 4. # – вірогідність різниці між підгрупами ІА і ІБ після лікування, ІІА і ІІБ після лікування (p<0,05-0,001).									

За допомогою термографії вогнище гіпертермії виявлено у 24 (63,2 %) пацієнтів групи I і 29 (80,6 %) групи II після лікування. При цьому воно було меншої площі та інтенсивності, чіткість контурів втрачалася. З метою оцінки зміни локальної температури у пацієнтів з подагрою проведено розрахунок температурного градієнта до та після лікування.

За даними рис. 5.2 (А, Б) у пацієнтів підгрупи I А перепад температури до лікування коливався від 2,0 до 5,4 °С, після БТ – від 0,8 до 3,4 °С. У підгрупі I Б – від 1,8 до 5,7 °С, на фоні комплексної терапії з ентеросорбентом – від 0,7 до 3,2 °С.



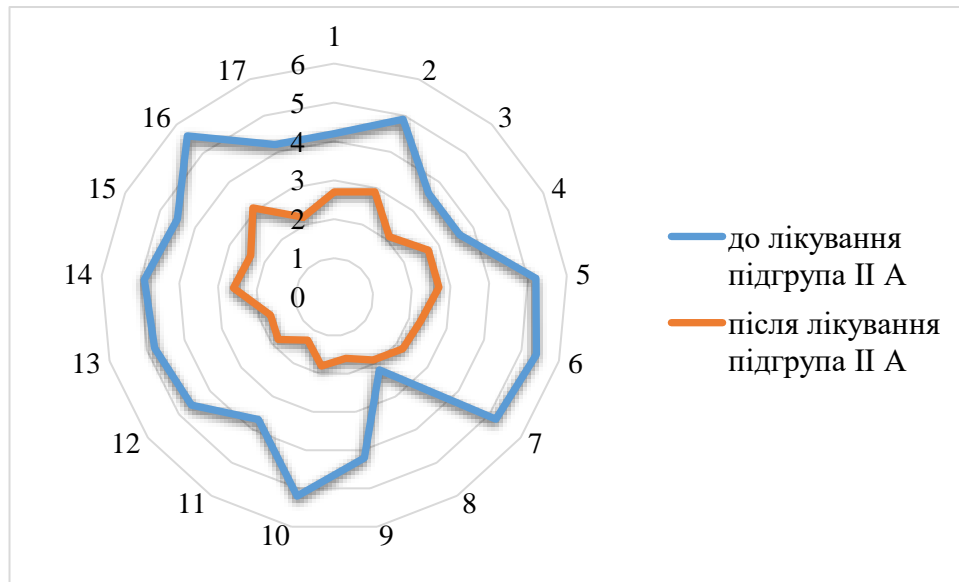
А



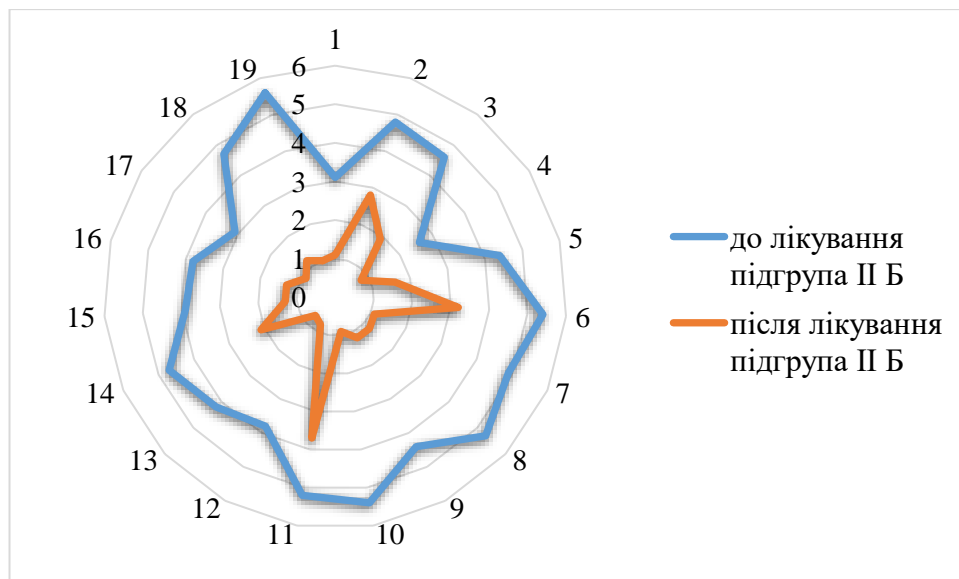
Б

Рисунок 5.2 – Перепад температури у хворих на подагру до і після лікування. А – підгрупа I А, Б – підгрупа I Б

У пацієнтів підгрупи II А перепад температури до лікування коливався від 2,2 до 5,6 °С, після БТ – від 1,3 до 3,1 °С. У підгрупі II Б – від 2,6 до 5,6 °С, після лікування – від 0,7 до 3,7 °С (рис. 5.3 А, Б).



А



Б

Рисунок 5.3 – Перепад температури у хворих на подагру з НАСГ до і після лікування. А – підгрупа II А, Б – підгрупа II Б.

Середнє значення температурного градієнта (табл. 5.8) у хворих підгрупи I А до лікування становило $(4,05 \pm 0,22)$ °С, після застосування БТ –

($2,18 \pm 0,17$) °C ($p < 0,05$). У пацієнтів, які додатково до БТ приймали ентеросорбент (підгрупа І Б) – ($1,57 \pm 0,19$) °C ($p < 0,05$). У хворих підгрупи ІІ А температурний градієнт до лікування був ($4,47 \pm 0,22$) °C, після – ($2,24 \pm 0,12$) °C ($p < 0,05$). У пацієнтів підгрупи ІІ Б – ($4,42 \pm 0,20$) °C, після лікування – ($1,52 \pm 0,20$) °C ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8 – Динаміка температурного градієнта уражених суглобів у хворих на подагру і подагру з НАСГ до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=20	Підгрупа ІА, n=20		Підгрупа ІБ, n=18		Підгрупа ІІА, n=17		Підгрупа ІІБ, n=19	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Температурний градієнт, °C	0,37 ± 0,04	4,05 ± 0,22*	2,18 ± 0,17*	4,04 ± 0,28*	1,57 ± 0,19*#	4,47 ± 0,22*	2,24 ± 0,12*	4,42 ± 0,20*	1,52 ± 0,20*#
		p<0,05		p<0,05		p<0,05		p<0,05	
		Примітка 1. * – різниця достовірна ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Примітка 2. p – вірогідність різниці показників у підгрупах до і після лікування. Примітка 3. # – вірогідність різниці між підгрупами ІА і ІБ та ІІА і ІІБ після лікування ($p < 0,05$).							

Аналізуючи отримані дані, варто зазначити, що результати лікування у хворих підгруп ІБ і ІІБ були суттєво кращими, ніж у ІА і ІІА, але в обох підгрупах не відповідали контролю ($p < 0,05$).

Для ілюстрації наводимо короткі витяги з медичної карти стаціонарного хворого.

Хворий Н., 63 роки, (медична карта стаціонарного хворого № 02050). Звернувся до лікаря зі скаргами на біль у 1-му пальці лівої стопи, набряк, почервоніння, обмеження рухів, поганий сон, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37,3 °C. Хворіє на подагру близько 15 років. Відмічає напади подагричного артриту 3-4 рази на рік. Останнє загострення виникло 3

дні тому, яке пов'язує з порушенням дієти і фізичним навантаженням. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Пульс 78 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони звучні. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Периферичні набряки відсутні. 1-й плюсне-фаланговий суглоб лівої стопи – набряклий, гіперемований, болючий при пальпації, гарячий на дотик; активні та пасивні рухи різко обмежені із-за болю. Хода утруднена.

Клінічний діагноз: подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з ураженням 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи. II рентгенологічна стадія. ФНС I ст. Тофуси в ділянці ліктьових суглобів.

Аналіз крові до лікування: лейкоцити – $7,18 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 11 %, сегментоядерні – 53 %, еозинофіли – 1 %, моноцити – 10 %, лімфоцити – 25 %, ШОЕ – 26 мм/год, СРБ – 12,0 мг/л, СК – 462,5 мкмоль/л, МСМ 254 – 325 ум. од, МСМ 280 – 155 ум. од, ЛШ – 1,78, МДА – 2,44 мкмоль/л, СОД – 60,3 ум. од, ЦП – 190,7 мг/л, КТ – 14,6 кат/л, ІЛ 1- β – 4,01 пг/мл, ФНП- α – 10,2 пг/мл, ІЛ 10 – 10,8 пг/мл.

На термограмі (рис. 5.4 А), в ділянці лівого 1-го плюсне-фалангового суглоба видно ділянку гіпертермії з чіткими контурами. ΔT дорівнював 2,6 °С.

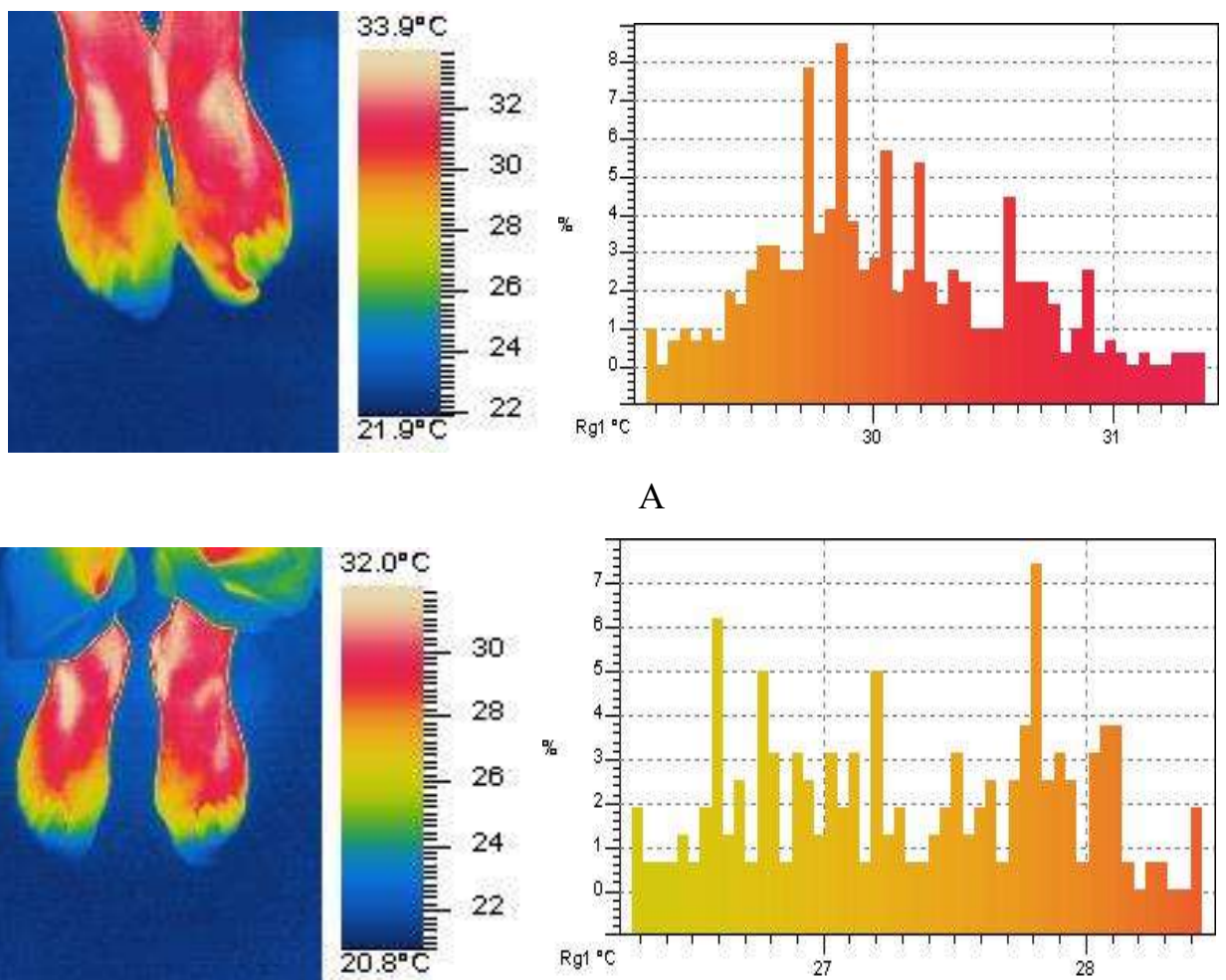
Хворому призначено нестероїдний протизапальний препарат (мелоксикам 1,5 мл) внутрішньом'язово 1 раз на день, реосорбілакт 200 мл внутрішньовенно краплинно, ентеросорбент карболайн по 1 чайній ложці 3 рази на день за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів, алопуринол 300 мг на добу, фізіотерапевтичні процедури.

Після лікування пацієнт продовжував скаржитись на легкий біль при ходьбі. Об'єктивно – суглоб не змінений, шкіра звичайного кольору, тепла на дотик.

Аналіз крові після лікування: лейкоцити – $7,0 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 5 %, сегментоядерні – 53 %, еозинофіли – 1 %, моноцити – 10 %, лімфоцити –

31 %, ШОЕ – 12 мм/год, СРБ – 6,3 мг/л, СК – 354,1 мкмоль/л, МСМ 254 – 321 ум. од, МСМ 280 – 120 ум. од, ЛПІ – 1,38, МДА – 2,27 мкмоль/л, СОД – 62,34 ум. од, ЦПІ – 190,1 мг/л, КТ – 18,6 кат/л, ІЛ 1- β – 3,56 пг/мл, ФНП- α – 8,7 пг/мл, ІЛ 10 – 7,6 пг/мл.

На термограмі при виписці (рис. 5.4 Б) спостерігається ділянка гіперемії невеликої інтенсивності над досліджуваним суглобом. ΔT становить 0,9 °С.



Б

Рисунок 5.4 – Термограма хворого Н., 63 роки. Подагра, хронічний подагричний артрит, з ураженням 1-го плюсне-фалангового суглоба лівої стопи. II рентгенологічна стадія. ФНС I ст. Тофуси в ділянці ліктьових суглобів. А – при госпіталізації. Б – при виписці

Хворий Б., 47 років, (медична карта стаціонарного хворого № 04847). Госпіталізований зі скаргами на біль у дрібних суглобах правої стопи, набряк, почервоніння, обмеження рухів у ній, загальну слабкість, зниження працездатності, важкість та дискомфорт у правому підребер'ї, зниження апетиту, нудоту, підвищення температури тіла до 38,0°C. Хворіє на подагру близько 10 років, стеатогепатитом близько 4-5 років. Відмічає напади подагричного артриту 2-4 рази на рік. Останнє загострення виникло 3 дні тому, після погрішностей у дієті. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Пульс 92 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони дещо приглушені. В легенях везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, чутлива, поверхня гладка, край заокруглений. Гомілки пастозні. Права стопа набрякла, гіперемована в ділянці суглобів 1-го і 4-го пальців. Мала місце болючість при рухах, шкіра гаряча на дотик. Хода утруднена.

Клінічний діагноз: Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням дрібних суглобів стоп, гомілково-ступневих суглобів. II рентгенологічна стадія. ФНС II ст. Неалкогольний стеатогепатит, мінімальна активність.

Аналіз крові до лікування: лейкоцити – $11,82 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 10 %, сегментоядерні – 65 %, моноцити – 2 %, лімфоцити – 23 %, ШОЕ – 29 мм/год, СРБ – 14,2 мг/л, СК – 706,1 мкмоль/л, загальний білірубін – 29,0 мкмоль/л, загальний білок – 68,1 г/л, АЛАТ – 46,2 ОД/л, АсАТ – 38,9 ОД/л, глюкоза – 7,73 ммоль/л, ЗХС – 8,36 ммоль/л, ТГ – 4,3 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,51 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 6,37 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,94 ммоль/л, КА – 4,54, МСМ 254 – 383 ум. од, МСМ 280 – 257 ум. од, ЛП – 3,0, МДА – 9,12 мкмоль/л, СОД – 45,6 ум. од, ЦП – 554,5 мг/л, КТ – 18,6 кат/л, ІЛ 1- β – 13,09 пг/мл, ФНП- α – 19,8 пг/мл, ІЛ 10 – 19,7 пг/мл.

УЗД органів черевної порожнини. Нижній край печінки заокруглений, контур рівний, нечіткий. Підвищеної ехогенності, ущільнена з нечітким зернистим малюнком, неоднорідна. Звукопровідність тканини знижена (дорзальне згасання УЗ сигналу). Судинний малюнок збіднений.

На термограмі (рис. 5.5 А), зробленій на 2-й день хвороби, спостерігається ділянка гіпертермії в проекції 4-го пальця правої ноги з чіткими контурами, яка перевищує видиму гіперемію. ΔT склав $2,6^{\circ}\text{C}$.

Хворому призначено нестероїдний протизапальний препарат (мелоксикам 1,5 мл) внутрішньом'язово 1 раз на день, реосорбілакт 200 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на день протягом 5 днів, алопуринол 300 мг 1 таб на добу, фізіотерапевтичні процедури.

Після лікування скарг у пацієнта не було.

Аналіз крові після лікування лейкоцити – $9,3 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 6 %, сегментоядерні – 65 %, моноцити – 2 %, лімфоцити – 27 %, ШОЕ – 10 мм/год, СРБ – 9,8 мг/л, СК – 681,2 мкмоль/л, МСМ 254 – 289 ум. од, МСМ 280 – 219 ум. од, ЛП – 2,45, МДА – 5,94 мкмоль/л, СОД – 57,3 ум. од, ЦП – 534,5 мг/л, КТ – 18,1 кат/л, ІЛ 1- β – 8,35 пг/мл, ФНП- α – 12,3 пг/мл, ІЛ 10 – 15,8 пг/мл, загальний білірубін – 27,0 мкмоль/л, загальний білок – 67,1 г/л, АлАТ – 43,2 ОД/л, АсАТ – 35,9 ОД/л, глюкоза – 7,23 ммоль/л, ЗХС – 8,16 ммоль/л, ТГ – 4,21 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,48 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 6,36 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,9 ммоль/л, КА – 4,51.

На термограмі при виписці (рис. 5.5 Б) не спостерігається ділянки гіпертермії над ураженими суглобами правої стопи.

Таким чином, наведені дані показали цінність методу термографії при обстеженні хворих на подагру в період клінічної реконвалесценції. В період ремісії хронічного подагричного артрити, за відсутності клінічних змін з боку ураженого суглобу, у більшості випадків має місце підвищення місцевої температури, що вказує на наявність субклінічного запалення.

Приєднання до базової терапії ентеросорбенту карболайн у більшості випадків вело до ліквідації вогнища гіпертермії на термограмі.

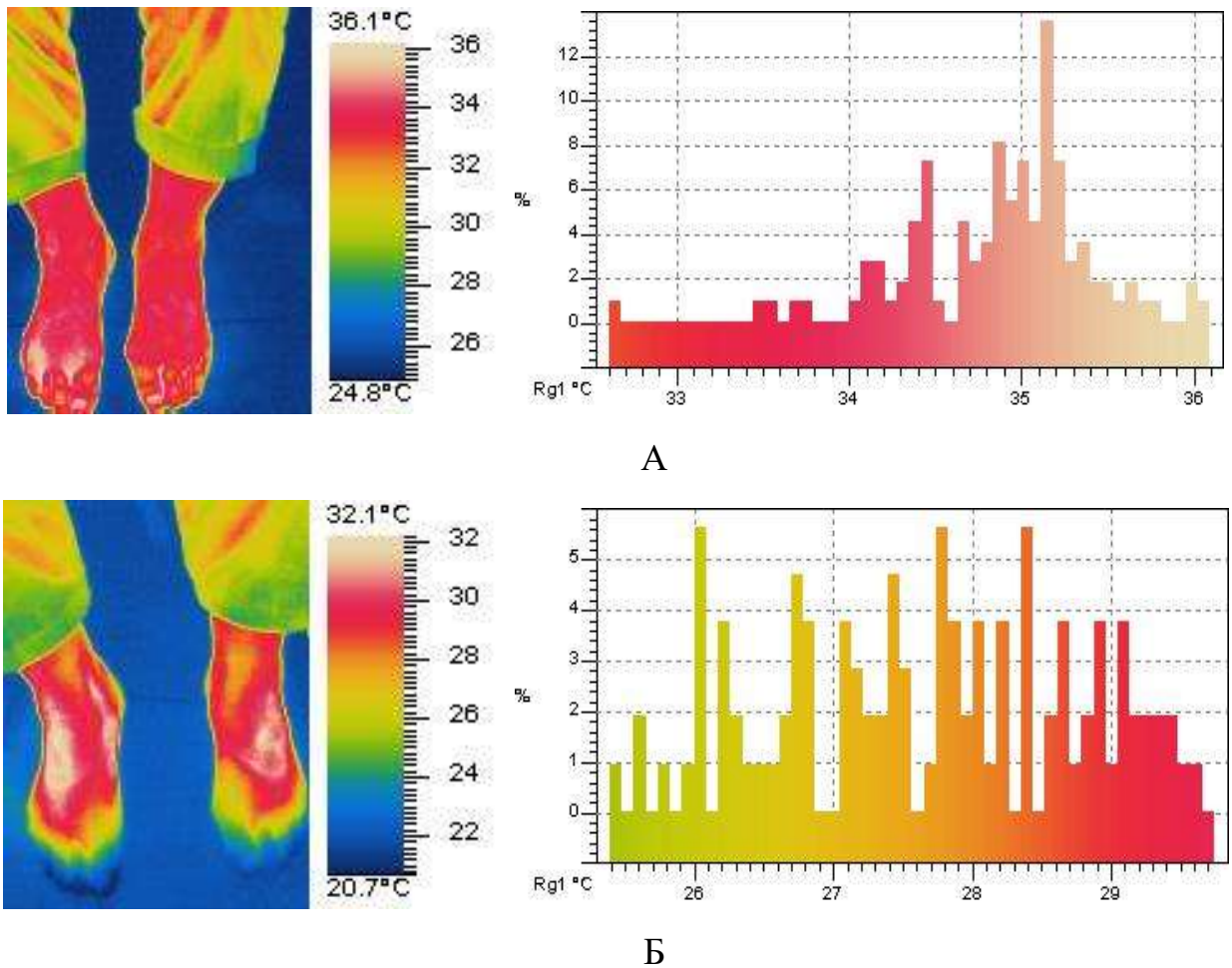


Рисунок 5.5 – Термограма хворого Б., 47 років. Подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення з переважним ураженням дрібних суглобів стоп, гомілково-ступневих суглобів. II рентгенологічна стадія.

ФНС II ст. А – при госпіталізації. Б – при виписці

Резюме. Дані порівняльного аналізу засвідчили частіше зменшення інтенсивності болю (за ВАШ), важкості та дискомфорту в правому підребер'ї та епігастрії, диспепсичних явищ (нудота, зниження апетиту, гіркота в роті, метеоризм, чергування проносів із закрепами) у хворих на подагру та подагру у поєднанні з НАСГ, під впливом комплексного лікування з додатковим використанням карболайну порівняно з хворими, які перебували лише на загальноприйнятій БТ. Аналогічна закономірність спостерігалася щодо зменшення частоти таких об'єктивних даних, як здуття живота,

болючість при пальпації в правому підребер'ї, збільшення печінки, відмічених у тих самих підгрупах хворих.

Застосування комплексної терапії у хворих на подагру призвело до зниження концентрації СК, СРБ і таких важливих показників гемограми, як ШОЕ і число лейкоцитів. Це ж спостерігалось при поєднанні БТ з карболайном ($p < 0,001$). У пацієнтів з коморбідною патологією (подагра і НАСГ), попри більші зміни зазначених показників до лікування, вказана комплексна терапія також призвела до зниження їх значень. Однак нормалізації досліджуваних параметрів не відбулося. У цілому позитивна динаміка зазначених показників була кращою у підгрупах, які отримували карболайн ($p < 0,001$).

Показники функціонального стану та маркерів пошкодження печінки (загальний білірубін крові, загальний білок, АлАТ, АсАТ), глюкоза зазнавали змін переважно при поєднанні подагри з НАСГ. Застосування БТ і карболайну суттєво не вплинуло на значення цих показників ($p > 0,05$).

Результати дослідження показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА) вказують на їх патологічні зміни у хворих усіх підгруп до лікування. Разом з тим, повторне дослідження після завершення комплексної терапії і БТ в поєднанні з карболайном не призвело до суттєвого поліпшення ($p > 0,05$).

Застосування БТ, окремо і в поєднанні з карболайном, призвело до нормалізації вмісту МСМ 254 і МСМ 280 та суттєвого зниження ЛШ ($p < 0,001$), які були підвищеними до лікування.

Призначення ентеросорбенту карболайн на тлі БТ сприяло покращенню процесів ПОЛ і АОС, про що свідчило зменшення концентрації МДА, підвищення активності СОД, зниження рівнів ЦП і каталази у сироватці крові хворих ($p < 0,001$). При поєднанні подагри з НАСГ така комплексна терапія також призводила до поліпшення вказаних показників ПОЛ та антиоксидантної системи, однак їх нормалізація не відбулася ($p < 0,001$).

Призначення БТ і карболайну сприяло поліпшенню вмісту як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів. Причому ці позитивні зміни були виражені більше у разі поєднаної терапії ($p < 0,001$), ($p < 0,001$).

Після лікування, за відсутності клінічних змін з боку ураженого суглобу, у більшості випадків має місце підвищення локальної температури, а також збільшення вмісту про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові, що вказує на наявність субклінічного запалення.

Результати, викладені у розділі 5, опубліковано у наукових працях автора [281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подагра є актуальною проблемою охорони здоров'я, а також значним соціальним і економічним тягарем для країни. В останні роки дослідники звертають особливу увагу на те, що вона не обмежується лише ураженням опорно-рухового апарату і нирок. Значна частина хворих має ожиріння, порушення ліпідного і вуглеводного обмінів, артеріальну гіпертензію тощо [157, 290].

Важливу роль у перебігу подагри відіграють різні коморбідні стани, які ускладнюють її своєчасну діагностику і лікування. Вона часто поєднується із захворюванням печінки, а саме з НАЖХП, що є значною проблемою у світі [291]. Відповідно до даних літератури, поширеність НАЖХП у загальній популяції США складає 35-38 %, у країнах Європи – 25-27 %, в Японії – 27-30 %, в Україні – 15 % дорослого населення. Згідно з прогнозами, протягом наступних 20 років НАЖХП посяде чільне місце серед причин захворюваності та смертності, зумовленої патологією печінки, а згодом буде найчастішим показанням до її трансплантації [292, 293].

Компонентами НАЖХП є неалкогольний стеатоз печінки, НАСГ, фіброз, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Натепер НАСГ найбільш розповсюджене хронічне захворювання печінки, що може призвести до погіршення якості життя, інвалідизації та розвитку цирозу [8, 294].

Проаналізувавши дані наукової літератури, ми встановили, що багато аспектів патогенезу захворювання залишаються недостатньо з'ясованими.

Найчастіше вживані в лікарській практиці тести – клінічні ознаки, дані загальних лабораторних аналізів – далеко не завжди відображають стан організму та особливості перебігу хвороби. Істотна роль у розвитку подагри і НАСГ належить метаболічним порушенням, а також оксидативному стресу,

що проявляється активацією процесів ПОЛ на тлі пригнічення активності АОС [227, 295, 296].

Досі не вивчена термографічна семіотика подагри, хоча метод термографії широко використовується в багатьох ділянках клінічної медицини.

Дослідження останніх років показало, що багато пацієнтів не отримують достатніх рекомендацій з лікування подагри і повною мірою не виконують їх [297]. Тому для підвищення ефективності терапії ведеться пошук нових лікарських засобів. Комплексне патогенетичне лікування хворих, спрямоване на різні ланки патологічного процесу, останнім часом доповнене застосуванням ентеросорбентів [298].

Несвоєчасна діагностика та лікування без врахування основних ланок патогенезу ведуть до тяжчого перебігу і рецидивів захворювання. Тому подальше вивчення патогенезу, раннє виявлення ускладнень і хронічних форм подагри з метою їх профілактики та ефективної терапії залишаються актуальними.

Метою дослідження було покращити діагностику подагри та контроль за її перебігом в поєднанні з НАСГ й оптимізувати комплексне лікування таких хворих з використанням ентеросорбенту карболайн.

Для досягнення поставленої мети обстежено 123 хворих на подагру, які перебували на лікуванні в КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Серед обстежених осіб переважали чоловіки, що узгоджується з даними літератури [20].

Діагноз подагри встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р., а також спираючись на рекомендації ACR/EULAR 2015 року [256]. НАСГ діагностували відповідно до наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., а також – EASL-EASD-EASO [222]. Дослідження схвалене етичною комісією. Усі пацієнти добровільно погодилися брати участь у ньому.

Критеріями включення були: вік хворих понад 18 років, наявність діагнозу подагри. Критеріями виключення – гостра і декомпенсована серцева недостатність, онкологічні та інфекційні захворювання, супутні захворювання у стадії декомпенсації, вірусні гепатити В та С, зловживання алкоголем, алкогольні чи токсичні гепатити, цироз печінки.

Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 29 до 78 років і в середньому становив $(57,73 \pm 1,01)$ років. Молодий вік (18-44 роки) був у 15 (12,2 %) осіб, середній (45-59 років) – у 49 (39,8 %), похилий (60-74 років) – у 54 (43,9 %), старечий (75-90 років) – у 5 (4,1 %) пацієнтів. Більшість обстежених належали до категорії працездатного населення, що співпадає з даними літератури [299, 300].

Середня тривалість захворювання становила $(8,75 \pm 0,50)$ років. Число загострень подагричного артриту протягом останнього року – $(3,8 \pm 0,17)$. У 60,2 % осіб встановлено перебіг середньої важкості, у 20,3 % – важкий. Серед обстежених хворих – 80 (65 %) мали хронічну тофусну подагру. У 57,7 % пацієнтів виявлено – II рентгенологічну стадію, в 22,0 % – III. 61,8 % хворих мали ФНС II ступеня, 35,8 % – I ступеня.

Для вивчення клінічних особливостей подагри пацієнти були поділені на дві групи: I – 65 хворих на подагру без ураження печінки, II – 58 осіб із супутнім НАСГ. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб репрезентативного віку.

З клінічних симптомів основною скаргою в усіх хворих був біль, як один із проявів суглобового синдрому, та обмеження рухів у них. У 81,5 % хворих групи I і 93,1 % групи II була припухлість ураженого суглоба з почервонінням шкіри у 69,2 % і 97 % відповідно. Підвищення локальної температури було у 77 % й 93,1 % осіб, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр виявлено у 17 % і 22,4 % обстежених груп.

У пацієнтів з подагрою і НАСГ переважали множинні тофуси, частіше виникали загострення хвороби протягом року, спостерігалось оліго- і поліартритичне ураження суглобів, збільшувалось число пацієнтів з важким

перебігом, в 1,2 рази був інтенсивніший біль за ВАШ, мала місце вища активність захворювання.

Встановлено середні позитивні кореляційні зв'язки між інтенсивністю болю за ВАШ і вмістом СК у сироватці крові ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Аналіз частоти рентгенологічних стадій патологічного процесу ураження опорно-рухового апарату показав, що I рентгенологічну стадію мали 30,8 % хворих групи I і 8,6 % – групи II. II – 58,5 % й 56,9 %, III – 10,7 % та 34,5 % пацієнтів відповідно. ФНС I ступеня виявлено у 44,6 % осіб групи I і 25,9 % – групи II, II – в 55,4 % і в 68,9 % відповідно. III ступінь мали лише 5,2 % хворих групи II.

Встановлено, що у пацієнтів з подагрою в поєднанні з НАСГ відмічався більший відсоток жирової маси, що узгоджується із даними літератури [301, 302, 303]. Середня маса тіла в осіб групи I склала $(29,13 \pm 0,43)$ кг/м², у хворих групи II – $(33,37 \pm 0,50)$ кг/м² ($p < 0,001$). Збільшення індексу маси тіла корелює з підвищенням вмісту СК в сироватці крові ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

Аналіз клінічних ознак, які мали пацієнти з подагрою в поєднанні з НАСГ і без останнього показав, що найбільш характерним для хворих обох груп був астено-вегетативний синдром, який можна пов'язати з порушенням дезінтоксикаційної функції печінки і вираженішою ЕІ [304]. Біль у правому підребер'ї та диспепсичний синдром розвивався у пацієнтів обох груп, однак частіше в хворих із супутньою патологією печінки, що може бути обумовлено додатковим негативним впливом на печінку і органи травлення використаних глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, анальгетиків [305].

У 36,2 % пацієнтів групи II при пальпації живота мали місце больові відчуття у правій підреберній ділянці, печінка була щільна, з гладкою поверхнею, помірно чутливою, край був заокруглений, виступав з-під реберної дуги.

Наступним етапом роботи було оцінити показники пуринового обміну, інтенсивності запалення, метаболічних змін, ЕІ у хворих на подагру та при

поєднанні її з НАСГ. У патогенезі подагри провідну роль відводять маркерам запалення (СРБ, ШОЕ, цитокіни) тощо.

Аналіз пуринового обміну показав вищі (в 1,4 рази) концентрації СК в сироватці крові хворих групи II, ніж групи I. Запальний процес, який оцінювали за рівнем СРБ, ШОЕ, кількістю лейкоцитів в сироватці крові, був більш вираженим у пацієнтів із супутнім ураженням печінки ($p < 0,05$). Це співпадає з результатами дослідження Гриценко М.В. [306]. Автор зазначає, що у хворих на подагру в поєднанні з метаболічним синдромом за даними лабораторних досліджень достовірною була різниця у показниках запалення (СРБ, ШОЕ), що свідчить про внесок метаболічного синдрому в інтенсивність запального процесу. Встановлено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між вмістом у сироватці крові СК і ШОЕ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), рівнем СРБ і ШОЕ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), слабкої – ШОЕ і ЛП ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

Аналіз показників функціонального стану та маркерів пошкодження печінки вказав на збільшення ($p < 0,05$) в сироватці крові концентрації загального білірубіну в 1,34 рази, активності АлАТ в 1,70 рази, АсАТ в 1,50 рази, підвищення вмісту глюкози, а також зниження рівня білка в 1,18 рази у пацієнтів з подагрою і супутнім НАСГ порівняно з хворими без ураження печінки. Виявлено суттєві порушення ліпідного обміну в обстежуваних обох груп. Однак більший дисбаланс проатерогенних і протиатерогенних фракцій ліпопротеїнів встановлено в групі II. Такі зміни свідчать про наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу в цих хворих і небезпеку негативних впливів на серцево-судинну систему [307, 308].

Також підтверджено позитивний зв'язок між вмістом СК і активністю печінкових ферментів у сироватці крові й показниками ліпидограми. Так, середній позитивний зв'язок мав місце з вмістом загального білірубіну ($r = 0,30$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), вмістом ТГ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), негативний зв'язок – із рівнем загального білка ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Компонентами синдрому ЕІ при подагрі є накопичення недоокиснених продуктів метаболізму, МСМ, вільнорадикальна агресія активними формами кисню та гідропероксидами з накопиченням проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, внаслідок виснаження чинників АОС [76, 309, 310]. Значну роль у підтримці гомеостазу виконує печінка, тому її ураження зумовлює зростання ЕІ. А це, своєю чергою, спричиняє порушення обміну речовин і погіршує перебіг основного захворювання [235, 311, 312].

Тому проведено оцінку динаміки показників ЕІ в сироватці крові пацієнтів, зокрема вмісту МСМ та ЛШ. У хворих обох груп виявлено зростання показників ЕІ у сироватці крові, найбільше у пацієнтів із супутнім НАСГ. Так, у групі I вміст МСМ 254 і МСМ 280 зріс в 1,05 рази та в 1,06 рази, а в осіб із супутнім НАСГ у 1,70 рази і 1,83 рази відповідно, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05-0,001$). Отримані дані можна пояснити тим, що при подагрі, відбувається накопичення ендогенних токсичних продуктів, що за умови ураження печінки та порушення її детоксикаційної функції, може призводити до запуску механізмів ендотоксичної агресії [236]. Також мало місце суттєве зростання показників ЕІ у пацієнтів групи II порівняно з групою I ($p < 0,001$). ЛШ зростав в 1,41 рази і 1,64 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом СК в сироватці крові та показниками ЕІ – МСМ 254 ($r = 0,50$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,40$, $p < 0,05$); рівнями СРБ і МСМ 254 ($r = 0,38$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,39$, $p < 0,05$). ШОЕ корелювала з концентрацією МСМ 254 ($r = 0,39$, $p < 0,05$), МСМ 280 ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

Утворення надмірної кількості МСМ при подагрі може призводити до ураження токсичними метаболітами відповідних органів й порушення детоксуючої функції печінки і видільної функції нирок, що було показано Синяченко О.В. та співавт. [46]. Збільшення вмісту МСМ 254, МСМ 280 в сироватці крові та ЛШ у хворих з подагрою і супутнім НАСГ частково може пояснюватися негативним впливом на печінку НПЗП [305].

Дані літератури свідчать про те, що накопичення в крові продуктів катаболізму ендогенних білків, ендотоксинів, МСМ активує процеси ПОЛ [236, 238]. Тому наступним завданням роботи було дослідити зміни показників ПОЛ, АОС і цитокінів у хворих на подагру та при поєднанні її з НАСГ.

Про інтенсивність ПОЛ свідчив підвищений вміст МДА в сироватці крові, який у надмірних кількостях призводить до пошкодження клітинних мембран і стінок судин і є одним із провідних факторів розвитку запального процесу та його хронізації [313]. Також мало місце пригнічення АОС, що проявилось порушенням активності СОД, ЦП і каталази у сироватці крові. Дисоціацію між ПОЛ та АОС описували у своїх роботах J. Nkesk та співавт. [314], Acharya C. та співавт. [315].

Концентрація МДА у сироватці крові статистично достовірно збільшилась, порівняно з контрольною групою, у всіх групах хворих на подагру, але суттєвіше у пацієнтів II групи. Вміст МДА у хворих із супутнім НАСГ був вищим у 2,08 рази, аніж в осіб без ураження печінки ($p < 0,001$). Спостерігалось зменшення активності СОД в 1,07 рази в групі I, в 1,45 рази в групі II порівняно з контролем. Рівень СОД був нижчим в 1,35 рази в пацієнтів з подагрою в поєднанні з НАСГ, ніж без нього. Мало місце підвищення вмісту ЦП в 1,92 рази в групі II і в 1,14 рази у групі I. Даний показник у пацієнтів із супутнім НАСГ значно перевищував аналогічний в осіб без ураження печінки ($p < 0,001$). Активність каталази підвищувалась у групі II в 1,46 рази відповідно до групи I.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом СК в сироватці крові та рівнем МДА ($r = 0,49$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,55$, $p < 0,05$), активністю КТ ($r = 0,49$, $p < 0,05$), негативний – з концентрацією СОД ($r = -0,34$, $p < 0,05$). ШОЕ корелювала з МДА ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ЦП ($r = 0,42$, $p < 0,05$), КТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Інтенсифікація процесів ПОЛ у хворих на подагру і при її поєднанні з НАСГ свідчить про порушення функції захисних протирадикальних систем,

що проявляється дисбалансом АОС. Подібні дані щодо дисбалансу ПОЛ та АОС у хворих на подагру з НАЖХП були отримані Сміян С.І. [236].

Депозиція кристалів СК у порожнині суглоба є основною причиною подагричного артриту. Ці кристали ініціюють запальний процес, поглинаючись синовіальними фагоцитами, що призводить до вивільнення лізосомальних ферментів і продукції запальних цитокінів і хемокінів [63].

Так, у хворих на подагру було виявлено значне підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α в обох групах, причому в пацієнтів із супутнім НАСГ ці показники були вищі ($p < 0,001$), ніж без ураження печінки. Зростання вмісту ІЛ-1 β порівняно з контролем в групі I було в 3,09 рази, в II – в 6,70 рази. Концентрація ФНП- α у хворих обох груп в 2,90 та 4,08 рази перевищувала показник контролю. Показники ІЛ-10 також були вищими від контрольних в 2,18 рази в хворих групи I та в 3,03 рази – групи II ($p < 0,05-0,001$).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями СК в сироватці крові та цитокінів – ІЛ-1 β ($r = 0,46$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,51$, $p < 0,05$), ІЛ-10 ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Також виявлено кореляційні зв'язки між цитокіновою системою та показниками запальних змін, функцій печінки й ЕІ.

Подагра є аутозапальним захворюванням, так як кристали МУН ініціюють запальний процес, що супроводжується підвищенням концентрації прозапальних цитокінів [63]. Наявність кристалів МУН у синовіальній оболонці стимулює хондроцити до продукції запальних цитокінів, оксиду азоту та матриксних металопротеаз, що зумовлює пошкодження суглобового хряща, розвиток хронічного синовіту [83, 316]. Аналіз цитокінової системи хворих на подагру дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялося зростанням як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапального (ІЛ-10) цитокінів. Зміни цитокінового профілю при подагрі було встановлено і чеськими дослідниками [317]. Ними було виявлено більш високі рівні в сироватці крові ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-13, ІЛ-17, ФНП- α в гострому періоді хворих на подагричний

артрит. Всі ці цитокіни беруть участь у взаємозалежних про- / протизапальних каскадах, що свідчить про активну імунну відповідь у пацієнтів з подагричним артритом.

До важливих клініко-патогенетичних проявів подагри відносять порушення терморегуляції та регіонарного кровотоку. Тому наступним завданням роботи було дати клінічну оцінку термографічних показників уражених суглобів при подагрі та при поєднанні її з НАСГ. Фізіологічною основою термографії є збільшення інтенсивності інфрачервоного випромінювання над патологічним вогнищем у зв'язку з посиленням його кровопостачання і метаболічних процесів або зменшення його інтенсивності в ділянках зі зменшеним регіонарним кровоплином і супутніми змінами в навколишніх тканинах [318].

Термографічні дослідження широко входять в лікарську практику з метою отримання додаткових даних для діагностики і диференційної діагностики різних захворювань, а також визначення тактики та ефективності лікування [13, 15, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326].

Попередньо ми досліджували теплову картину у здорових людей в тих анатомічних ділянках, де найбільш часто виникає подагра. Детально вивчали температурний рельєф: однорідність, плямистість, особливості границь (чіткі, розпливчасті), площу зони гіпертермії.

У здорової людини розподіл температур симетричний щодо середньої лінії тіла. Порушення цієї симетрії саме і є основним критерієм термографічної діагностики захворювань. Фізіологічним вважається перепад температур до 0,6 °С, патологічним – на 0,7 °С і вище [274]. У здорових людей істотного впливу віку на теплову картину і радіаційну температуру не виявлено [275]. Аналіз термограм, отриманих нами за допомогою термографа ULIRvision TI- 120, показав збіг основних параметрів з даними інших авторів [14, 327].

Для виконання поставленого завдання, нами обстежено 74 хворих на подагру чоловічої статі, віком від 29 до 78 років (в середньому – 57,09±1,32).

У 38 (51,4 %) пацієнтів діагностовано подагричний артрит верхніх і нижніх кінцівок. Серед них, на момент огляду, в 27 осіб мали місце чіткі ознаки загострення суглобів нижніх кінцівок, в 11 – верхніх. Крім того, подагричний артрит лише нижніх кінцівок діагностовано у 26 (35,1 %) пацієнтів, верхніх – у 10 (13,5 %).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб чоловічої статі репрезентативного віку. На термограмах нижніх кінцівок у нормі видно вогнища гіпер- і гіпотермії, що відповідає тепловій картині здорових осіб. Встановлено, що температурний градієнт симетричних ділянок у них коливався від 0,1 до 0,6 °С. Порівняно нижчий перепад – $(0,31 \pm 0,04)$ °С – встановлений над ділянками гіпотермії, відносно вищий – $(0,44 \pm 0,03)$ °С – в місцях гіпертермії.

У здорових осіб на термограмах верхніх кінцівок також спостерігалися зони підвищеного і пониженого випромінювання. Температурний градієнт коливався від 0 до 0,6 °С. Над ділянками гіпотермії перепад температур становив $(0,25 \pm 0,04)$ °С, в місцях гіпертермії – $(0,46 \pm 0,03)$ °С.

На термограмах нижніх кінцівок хворих на подагру в фазі загострення виявлено значну зміну теплової картини в місцях запального процесу. Ділянкам ураження відповідали зони інтенсивної гіпертермії з чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищували видиму гіперемію. Температурний градієнт коливався від 1,8 до 5,7 °С, $(4,35 \pm 0,13)$ °С. Також встановлено, що при легкому перебігу захворювання перепад температури коливався від 1,8 до 3,8 °С, $(2,64 \pm 0,30)$ °С, середньої важкості – від 3,2 до 5,4 °С, $(4,35 \pm 0,10)$ °С, при важкому – від 4,8 до 5,7 °С, $(5,28 \pm 0,07)$ °С. Вказаний градієнт температур був суттєвіше вищим від фізіологічної норми ($p < 0,001$).

На термограмах верхніх кінцівок хворих на подагру в фазі загострення спостерігалися ділянки інтенсивної гіпертермії з чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищували видиму гіперемію. Температурний градієнт коливався від 2,9 до 5,6 °С, $(4,28 \pm 0,17)$ °С. При

перебігу середньої важкості перепад температури коливався від 2,9 до 4,9 °С, $(3,95 \pm 0,15)$ °С, при важкому – від 5,2 до 5,6 °С, $(5,32 \pm 0,08)$ °С. Вказаний градієнт температур був суттєвіше вищим за норму ($p < 0,001$).

В ході дослідження, з метою визначення різниці перепаду температур у пацієнтів з подагрою без ураження печінки і при її поєднанні з НАСГ, усіх хворих поділили на дві групи. До групи I увійшло 38 хворих на подагру без ураження печінки, до групи II – 36 із супутнім НАСГ.

У групі I температурний градієнт становив $(3,99 \pm 0,17)$ °С, а в групі II – $(4,41 \pm 0,14)$ °С. Встановлено суттєву різницю порівняно з контролем ($p < 0,001$), але її не виявлено ($p > 0,05$) між температурними градієнтами в обох групах.

Кореляційний аналіз встановив позитивний середній зв'язок між градієнтом температури і ШОЕ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), слабкий з вмістом МСМ 254 ($r = 0,25$, $p < 0,05$), МДА ($r = 0,27$, $p < 0,05$), негативний – з СОД ($r = - 0,27$, $p < 0,05$).

Виникнення вогнища гіпертермії на термограмах обумовлено різким підвищенням інфрачервоного випромінювання в ділянці ураженого суглоба, де відбувається запальний процес, що супроводжується збільшенням теплопродукції і тепловіддачі. Добре відомо, що на інфрачервоне випромінювання припадає приблизно 80 % тепла, що виділяється [267].

На формування теплового малюнка подагричного артриту, значний вплив здійснює реакція мікросудинного русла у вогнищі запалення, внаслідок утворення у суглобі преципітату мікрокристалів уратів, що призводить до розвитку синовіту. Переважною реакцією мікросудинного русла на ушкодження є розширення судин. У мікроциркуляторному руслі виникає розширення артеріол, збільшується кількість функціонуючих капілярів та приплив крові до місця пошкодження, що спричиняє почервоніння ділянки запалення і підвищення локальної температури. Розвитку цих змін сприяють як рефлекторні фактори, так і гуморальні, метаболічні і нейропаралітичні. Реакція судинного русла значною мірою

пов'язана з виділенням вазоактивних медіаторів запалення (гістамін, серотонін, брадикінін, простагландини). Крім того, внаслідок порушення метаболізму накопичується молочна кислота, аденозин, калій. Через дію пошкоджуючих факторів відбувається деструкція сполучної тканини, зменшення еластичності якої також сприяє розширенню судин [19, 328]. У зв'язку з цим підвищується температура в ділянці запалення і тепло поступає на поверхню шкіри за допомогою конвекції.

При хронічному подагричному артриті переважають явища проліферації, лімфоїдної інфільтрації синовіальної оболонки. Наявність кристалів уратів у синовіальній оболонці призводить до стимуляції хондроцитів з утворенням прозапальних цитокінів, оксиду азоту і матриксних металопротеїназ, що призводить до пошкодження хряща і проявляється хронічним синовітом [329, 330].

Наступним завданням роботи було оцінити клінічну ефективність та обґрунтувати доцільність включення вуглецевого ентеросорбенту карболайн в комплексну терапію подагри та при поєднанні її з НАСГ.

У наукових публікаціях є багато даних, які вказують на те, що висока ефективність ентеросорбційної терапії обґрунтовує доцільність її застосування при різних патологічних станах [242, 254].

Ентеросорбція є ефективним доповненням до традиційного лікування, так як має властивість зменшувати токсичне навантаження на органи виділення, у першу чергу – на печінку і нирки. При наявності хронічних захворювань, які характеризуються постійною циркуляцією в організмі токсичних продуктів обміну, застосування ентеросорбції приводить до зниження метаболічної інтоксикації, сприяє розвитку детоксикаційного ефекту, усуває дисбаланс біологічно активних речовин в організмі, пригнічує елементи системної запальної реакції, сприяє компенсації всіх ланок імунної системи, забезпечує немедикаментозну стимуляцію систем природнього захисту і поліпшує функцію внутрішніх органів [17].

Одним з ентеросорбентів нового покоління, який заслуговує уваги є вуглецевий гранульований ентеросорбент IV покоління карболайн, що складається з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000-2500 м²/г. [16].

Карболайн – неорганічний, неселективний, поліфункціональний ентеросорбент, що має виражені сорбційні та детоксикаційні властивості. В просвіті шлунково-кишкового тракту вуглецеве волокно зв'язує і виводить з організму ендogenous та екзогенні токсичні речовини різної природи, сорбує деякі продукти обміну речовин організму, в тому числі надлишок жовчних кислот, білірубину, сечовини, холестеролу і ліпідних комплексів, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендogenous токсикозу. Крім того, він знижує концентрацію СК в сироватці крові на 25-40 %, зменшує прояви суглобового синдрому. Позитивний клінічний ефект спостерігається також у випадках резистентності до лікування урикозостатичними та урикозуричними препаратами [255, 331].

Лікування отримували 65 хворих з подагрою без ураження печінки (група I) і 58 пацієнтів з подагрою у поєднанні з НАСГ (група II). Обидві групи розділено на підгрупи: I А (27 осіб) і II А (23 хворих), що отримували БТ згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р., I Б (38 пацієнтів) і II Б підгрупи (35 обстежених), які додатково приймали ентеросорбент карболайн.

Одержані дані досліджень підтверджують, що застосування в комплексному лікуванні хворих на подагру та її поєднанням з неалкогольним стеатогепатитом 10-добового курсу ентеросорбційної терапії з використанням вуглецевого ентеросорбенту супроводжується зменшенням клінічних проявів захворювання, таких як інтенсивність болю (за ВАШ), важкість і дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії, диспепсичні явища, астено-вегетативні прояви, здуття живота, болючість при пальпації в правому підребер'ї.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можемо зазначити, що застосування сорбентів разом з БТ при подагрі сприяло зменшенню клінічних проявів ендотоксикозу, що проявлялося покращенням стану хворих і зменшенням кількості скарг. Варто відмітити, що після застосування БТ збільшувалося число пацієнтів з ознаками больового та диспепсичного синдромів, що обумовлено негативним впливом нестероїдних протизапальних препаратів, анальгетиків.

Результати спостережень також свідчать, що призначення БТ і ентеросорбенту карболайн сприяло зменшенню вмісту СК, зниженню активності запального процесу. У пацієнтів групи I динаміка зменшення вмісту СК у сироватці крові після проведеного лікування була вірогідно кращою порівняно з хворими групи II. На фоні БТ рівень СК зменшився у підгрупі I A в 1,14 рази, а в підгрупі I Б, при додатковому прийомі карболайну – в 1,33 рази. У підгрупі II A – в 1,24 рази, в підгрупі II Б – в 1,26 рази. Результати лікування у підгрупах I Б і II Б були кращими, ніж у підгрупах I A і II A ($p < 0,05-0,001$).

Відзначено зниження ШОЕ ($p < 0,001$) та концентрації СРБ ($p < 0,001$) у динаміці лікування в обох групах. У підгрупі I A – в 1,63 рази і 1,81 рази відповідно, а у пацієнтів підгрупи I Б після застосування ентеросорбенту зменшилася концентрація СРБ в 3,44 рази ($p < 0,001$), а ШОЕ – в 2,32 рази ($p < 0,001$), порівнюючи з контрольною групою дані показники нормалізувалися ($p > 0,05$). У хворих із супутнім НАСГ при застосуванні БТ вміст СРБ зменшився в 2,37 рази, а ШОЕ – в 1,87 рази. У підгрупі II Б при поєднанні з ентеросорбентом відбулося зниження СРБ в 2,56 рази ($p < 0,001$), ШОЕ – в 2,56 рази ($p < 0,001$).

Кількість лейкоцитів у крові пацієнтів після лікування у підгрупах I A і I Б нормалізувалася ($p > 0,05$), тоді як у підгрупі II A вона зменшилася в 1,22 рази, а в підгрупі II Б – 1,38 рази ($p < 0,001$).

Ентеросорбція позитивно впливає на стан периферійної крові (вміст гемоглобіну, еритроцитів і загальне число лейкоцитів) та активність

запального процесу в організмі (зменшення ШОЕ, диспротеїнемії, концентрації СРБ та фебриногену) [17].

Аналіз показників функціонального стану та маркерів пошкодження печінки, показників ліпідного обміну та глюкози в пацієнтів усіх підгруп до та після лікування не показав суттєвих змін ($p > 0,05$), однак була тенденція до їх покращення. Опісля лікування вони ще перевищували контроль ($p < 0,05-0,001$), що вимагає продовження комплексного лікування.

У хворих підгруп I Б і II Б після застосування БТ і карболайну суттєво зменшився рівень загального білірубіну у крові, в 1,09 рази та 1,12 рази відповідно ($p < 0,05$). Варто відмітити, що після лікування виявлено суттєву різницю показників АлАТ і АсАТ між підгрупами I А і I Б, АлАТ – між підгрупами II А і II Б ($p < 0,05$).

Застосування БТ і карболайну також зменшило рівень інтоксикації, що проявилось достовірним зменшенням у сироватці крові вмісту МСМ 254 і МСМ 280, ЛШ ($p < 0,001$).

У пацієнтів з подагрою без ураження печінки після застосування БТ і при поєднанні її з ентеросорбентом карболайн відбулася нормалізація вмісту МСМ 254 і МСМ 280 порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). У пацієнтів із супутнім НАСГ застосування БТ зменшило вміст МСМ 254 і МСМ 280 в 1,12 рази ($p < 0,05$) і 1,22 рази ($p < 0,05$). Приєднання до лікування ентеросорбента карболайн призвело до ще значнішого зменшення вмісту МСМ 254 – в 1,47 рази, а МСМ 280 – в 1,54 рази ($p < 0,001$). Порівняно з контролем дані показники були суттєвіше вищими ($p < 0,001$).

Застосування вуглецевого ентеросорбенту сприяє зв'язуванню токсичних речовин в просвіті кишечника, зупиняє процеси їх резорбції та рециркуляції в організмі і тим самим ослаблює клінічні прояви ендотоксикозу та деструктивні зміни клітинних мембран, про що свідчать зменшення рівня МСМ [332].

ЛШ після БТ зменшився у підгрупі I А – в 1,14 рази, а після застосування ентеросорбенту карболайн – в 1,30 рази ($p < 0,001$). Порівняно з

контрольною групою цей індекс в підгрупі І Б нормалізувався. У підгрупі ІІ А суттєвої різниці до і після лікування не виявлено ($p > 0,05$). В підгрупі ІІ Б під впливом лікування ЛШ знизився в 1,30 рази, але все ще був вищим, порівняно з контролем ($p < 0,001$). Виявлено суттєву різницю між застосуванням БТ і додатковому прийомі ентеросорбенту карболайн ($p < 0,05-0,001$) у всіх підгрупах.

У пацієнтів з подагрою без ураження печінки при застосуванні БТ вміст МДА знизився в 1,09 рази ($p < 0,05$), СОД зріс в 1,03 рази, активність КТ – в 1,07 рази, але все ще залишалися нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Вміст ЦП порівняно з контролем нормалізувався ($p > 0,05$).

Приєднання до БТ вуглецевого ентеросорбенту карболайн дозволило підвищити ефективність проведеного лікування, про що свідчило зростання активності СОД і каталази, зменшення вмісту МДА і ЦП в сироватці крові. Так, у хворих підгрупи І Б рівень МДА знизився в 1,17 рази, СОД збільшився в 1,06 рази, КТ – в 1,13 рази ($p < 0,05$), ЦП знизився в 1,14 рази ($p < 0,001$). Порівняно з контролем дані показники нормалізувались. Виявлено достовірну різницю в обох підгрупах між застосуванням БТ і додатковому прийомі ентеросорбенту карболайн ($p < 0,05-0,001$).

У пацієнтів із супутнім НАСГ після БТ вміст МДА в сироватці крові зменшився в 1,26 рази ($p < 0,05$), СОД підвищився в 1,16 рази ($p < 0,001$), вміст ЦП знизився у 1,08 рази ($p > 0,05$), а концентрація КТ – в 1,09 рази ($p > 0,05$). Виявлено значну різницю між ними і показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

Приєднання карболайну до БТ сприяло зменшенню вмісту МДА в 1,50 рази ($p < 0,001$), збільшенню СОД в 1,37 рази ($p < 0,001$), рівень ЦП знизився в 1,17 рази ($p < 0,001$), а концентрація КТ прийшла до норми ($p > 0,05$).

Позитивний вплив ентеросорбції на перебіг багатьох захворювань і патологічних станів підтверджено даними про зниження з її допомогою вмісту продуктів вільнорадикального ПОЛ і стимуляцію АОС організму [239, 333].

Після застосування БТ рівень ІЛ-1 β в сироватці крові у підгрупі І А зменшився в 1,34 рази, ФНП- α – в 1,22 рази ($p < 0,001$), а вміст ІЛ-10 – в 1,16 рази ($p < 0,05$). У підгрупі І Б рівень ІЛ- 1 β зменшився в 1,67 рази, ФНП α – в 1,33 рази, ІЛ-10 – у 1,44 рази ($p < 0,001$).

У пацієнтів підгрупи ІІ А після курсу БТ вміст ІЛ-1 β у сироватці крові знизився в 1,6 рази, ФНП- α – в 1,40 рази, ІЛ-10 – 1,27 рази ($p < 0,001$). У підгрупі ІІ Б рівень ІЛ- 1 β в сироватці крові зменшився у 1,78 рази, ФНП- α – в 1,95 рази, ІЛ-10 – у 1,44 рази ($p < 0,001$).

Оцінюючи наведені результати можна вважати, що проведення БТ подагри в поєднанні з вуглецевим ентеросорбентом карболайн, зменшило прояви ЕІ, дисбалансу процесів ПОЛ-АОС (зменшення концентрації МДА, підвищення активності СОД, зниження рівня ЦП і каталази), вмісту як про- (ІЛ-1 β , ФНП- α), так і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів. Однак при її поєднанні з НАСГ все ще утримується порушення рівноваги між досліджуваними показниками.

Позитивний ефект ентеросорбції можна пов'язати з видаленням токсичних продуктів, які нагромаджуються при подагрі та при її поєднанні з НАСГ, і тим самим зі зменшенням токсичного навантаження на печінку і нирки, гепатопротекторною та антиоксидантною дією [331]. Ентеросорбенти при проходженні через шлунково-кишковий тракт подразнюють механорецептори кишки. Це сприяє покращенню її кровопостачання, моторно-евакуаторної функції, що, своєю чергою, веде до нейтралізації і зменшення всмоктування токсинів з шлунково-кишкового тракту [241].

Разом з оцінкою динаміки лабораторних показників проведено аналіз термографічних критеріїв.

Термографічне дослідження зроблено 38 хворим з подагрою без ураження печінки (група І) і 36 – у поєднанні з НАСГ (група ІІ). Залежно від лікування, яке отримували пацієнти, обидві групи розділено на підгрупи: І А (20 осіб) і ІІ А (17), що отримували БТ. Підгрупи І Б (18 пацієнтів) і ІІ Б (19), які додатково приймали ентеросорбент карболайн. Обстеження проводили в

дні виписки після закінчення курсу лікування (10-12 днів). Після лікування вогнище гіпертермії виявлено у 24 (63,2 %) пацієнтів групи I і 29 (80,6 %) групи II. Воно було меншої площі та інтенсивності, чіткість контурів втрачалася.

У пацієнтів підгрупи I A перепад температури коливався від 0,8 до 3,4 °C, ($2,18 \pm 0,17$) °C ($p < 0,05$), а у підгрупі I Б – від 0,7 до 3,2 °C, ($1,57 \pm 0,19$) °C ($p < 0,05$).

У хворих підгрупи II A перепад температури коливався від 1,3 до 3,1 °C, ($2,24 \pm 0,12$) °C ($p < 0,05$). У підгрупі II Б – від 0,7 до 3,7 °C, ($1,52 \pm 0,20$) °C ($p < 0,05$).

Отримані термографічні дані свідчать про суттєво кращі результати лікування у хворих підгруп I Б і II Б, ніж у I А і II А, але не досягли показників контролю ($p < 0,05$).

Після лікування у більшості пацієнтів обох груп зберігалася підвищена локальна температура, що вказує на наявність субклінічного запалення і вимагає продовження протизапальної і гіпоурикемічної терапії.

Збереження на термограмах вогнищ гіпертермії у реконвалесцентів з клінічними залишковими явищами подагри та при її поєднанні з НАСГ, мабуть, відображає наявність незавершеного запального процесу. Підтвердженням тому служить, крім місцевих клінічних проявів запалення, наявність у частини пацієнтів збільшеного ШОЕ, СРБ, підвищеного вмісту цитокінів у сироватці крові [54, 78].

У пацієнтів з подагрою після лікування середній температурний градієнт в різні періоди обстеження при наявності вогнища гіпертермії не тільки був вище норми, але і залежав від повноти клінічного одужання. В осіб із залишковими явищами подагричного артриту він був істотно вищим, ніж в разі відсутності клінічних ознак незавершеного процесу.

Комплексний аналіз отриманих результатів показав, що комбіноване використання БТ і вуглецевого ентросорбенту хворими з подагрою та її поєднанні з НАСГ істотно підвищує клінічну ефективність терапії, сприяє

швидшій регресії клінічних симптомів хвороби. Використання ентеросорбенту зменшує показники системного запалення, ЕІ, покращує функцію печінки, стан в системі ПОЛ-АОС, сприяє поліпшенню показників вмісту цитокінів у сироватці крові.

Застосування термографії в обстеженні хворих на подагру дасть можливість істотно поліпшити контроль за перебігом подагричного запалення, особливо в міжпадний період, своєчасно встановити локалізацію і поширення патологічного процесу, моніторувати проведенне лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової та практичної задачі внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на подагру та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом шляхом включення в комплексну терапію вуглецевого ентеросорбенту на підставі виявлення термографічних критеріїв цих станів і вивчення впливу лікування на динаміку клініко-лабораторних проявів вказаної патології.

1. При поєднанні подагри з неалкогольним стеатогепатитом порівняно з подагрою без патології печінки зростали число уражених суглобів ($5,36 \pm 0,38$ і $3,75 \pm 0,30$ відповідно, $p < 0,05$), клінічна вираженість їх змін, частота загострень протягом року ($4,67 \pm 0,19$ і $3,03 \pm 0,23$, $p < 0,05$), переважав важкий перебіг захворювання (31 і 11 %), мав місце інтенсивніший біль за візуально-аналоговою шкалою ($69,21 \pm 1,04$ і $56,34 \pm 1,00$, $p < 0,05$), була вищою активність подагри за шкалою GAS ($p < 0,05$).

2. У хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом мають місце порушення пуринового обміну, інтенсивності запалення, метаболічних змін, ендогенної інтоксикації. Це проявляється підвищенням концентрації у сироватці крові сечової кислоти в 1,4 рази, С-реактивного білка в 1,7, швидкості осідання еритроцитів в 1,5 та числа лейкоцитів в 1,59 рази на тлі супутнього неалкогольного стеатогепатиту порівняно з пацієнтами без патології печінки ($p < 0,05$). Наявність у пацієнтів на подагру неалкогольного стеатогепатиту сприяє збільшенню вмісту загального білірубіну, активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глікемії, зниженню вмісту загального білка, дис-та гіперліпідемії (зростання у крові загального холестеролу, проатерогенного холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, зниження протиатерогенного холестеролу ліпопротеїнів високої щільності). Встановлено зростання

показників ендогенної інтоксикації (молекул середньої маси 254 у 1,62 рази, молекул середньої маси 280 в 1,73 рази і лейкоцитарного індексу інтоксикації в 1,16 рази у сироватці крові у пацієнтів з супутнім неалкогольним стеатогепатитом ($p < 0,05-0,001$).

3. Підтверджено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією сечової кислоти у сироватці крові та швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,33$, $p < 0,05$), вмістом загального білірубіну ($r = 0,30$, $p < 0,05$), активністю аланінамінотрансферази ($r = 0,42$, $p < 0,05$), аспаратамінотрансферази ($r = 0,34$, $p < 0,05$), триацилгліцеролів ($r = 0,47$, $p < 0,05$), холестеролом ліпопротеїнів дуже низької щільності ($r = 0,47$, $p < 0,05$), негативний зв'язок – із вмістом загального білка ($r = -0,39$, $p < 0,05$), молекулами середньої маси 254 ($r = 0,50$, $p < 0,05$), молекулами середньої маси 280 ($r = 0,40$, $p < 0,05$).

4. Подагра в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, що проявляється вірогідним ($p < 0,05-0,001$) збільшенням малонового диальдегіду у 2,08 та зниженням активності супероксиддисмутази в 1,35 рази порівняно з хворими без ураження печінки ($p < 0,001$). Поряд з цим підвищується синтез церулоплазміну в 1,68 рази, активність каталази в 1,46 рази ($p < 0,001$). Цитокіновий профіль у хворих на подагру та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом свідчить про зростання концентрації інтерлейкінів 1 β , 10 та фактора некрозу пухлин- α в сироватці крові, причому в пацієнтів із супутнім неалкогольним стеатогепатитом ці показники були вищі ($p < 0,001$), ніж без ураження печінки. Вміст інтерлейкіну 1 β зріс в 2,17 рази, фактора некрозу пухлин- α – в 1,41 рази, інтерлейкіну 10 – в 1,39 рази порівняно з хворими без неалкогольного стеатогепатиту ($p < 0,05$). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом сечової кислоти та малонового диальдегіду ($r = 0,49$, $p < 0,05$), церулоплазміну ($r = 0,55$, $p < 0,05$), активністю каталази ($r = 0,49$, $p < 0,05$), негативний – із рівнем супероксиддисмутази ($r = -0,34$, $p < 0,05$), інтерлейкіну 1 β ($r = 0,46$, $p < 0,05$),

фактора некрозу пухлин- α ($r = 0,51$, $p < 0,05$), інтерлейкіну 10 ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

5. При подагрі та її поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом відбувається інтенсивне інфрачервоне випромінювання над ураженим суглобом. На термограмах воно проявляється термоасиметрією із зоною гіпертермії з чіткими контурами у вигляді світлих плям, які за розмірами перевищують видиму гіперемію. Температурний градієнт у вогнищі запалення коливається від 1,8 до 5,7 °C ($4,35 \pm 0,13$) °C порівняно з симетричними здоровими ділянками тіла обстежуваних та не залежить від локалізації й тривалості захворювання. Результати дослідження показали тенденцію до більших середніх значень перепаду температури у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом ніж з однією подагрою, але істотної різниці між температурними градієнтами в цих групах не виявлено ($p > 0,05$). Температурний градієнт у пацієнтів з подагрою з супутнім неалкогольним стеатогепатитом становив ($4,41 \pm 0,14$) °C, що в 11,9 рази перевищував контроль ($p < 0,001$).

6. Застосування в комплексному лікуванні хворих на подагру та її поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом 10-добового курсу ентеросорбційної терапії з використанням вуглецевого ентеросорбенту супроводжується зменшенням клініко-лабораторних проявів захворювання, таких як інтенсивність болю (за візуально-аналоговою шкалою), важкість і дискомфорт у правому підребер'ї та епігастрії, диспепсичні явища, астено-вегетативні прояви, здуття живота, болючість при пальпації в правому підребер'ї. Також має місце зниження вмісту сечової кислоти, С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитів, молекул середньої маси 254 і 280, лейкоцитарного індексу інтоксикації, малонового діальдегіду, церулоплазміну, каталази, інтерлейкінів 1 β , 10, фактора некрозу пухлин- α , підвищення активності супероксиддисмутази у сироватці крові хворих ($p < 0,05-0,001$).

Після проведеного лікування у пацієнтів з подагрою та її поєднанням з неалкогольним стеатогепатитом нормалізація теплового малюнка відстає від клінічного одужання (63,2 і 80,6 %). З регресом клінічних проявів на термограмах вогнище гіпертермії зменшується в розмірах, втрачається чіткість його контурів, знижується інтенсивність випромінювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення об'єктивної оцінки перебігу подагри та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом, а також ефективності лікування, окрім загальноприйнятих показників, рекомендується визначати за вибором у сироватці крові пацієнтів вміст молекул середньої маси 254 і 280, лейкоцитарний індекс інтоксикації, концентрації малонового диальдегіду, супероксиддисмутази, церулоплазміну, каталази, інтерлейкінів 1 β , 10, фактора некрозу пухлин- α .

2. З метою уточнення ступеня важкості артриту та об'єктивізації моніторингу лікування, обстеження хворих на подагру слід доповнити термографією уражених суглобів з визначенням теплової картини і температурного градієнта.

3. При лікуванні хворих на подагру та її поєднання з неалкогольним стеатогепатитом додатково пропонується призначати вуглецевий ентеросорбент у вигляді дрібних гранул по 1 чайній ложці 3 рази на день за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів протягом 10 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Palla I, Fusco F, Tani C, Baldini C, Mosca M, Turchetti G. The economic impact of gout: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(73):S145–8.
2. Edwards NL, Sundry JS, Forsythe A, Blume S, Pan F, Becker MA. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ*. 2011;14(1):10–5.
3. Воробьев ПА, Цурко ВВ, Елисеева МЕ. Подагра в гериатрической практике (методические рекомендации. Часть 1). *Клиническая геронтология*. 2016;22(3-4):3–9.
4. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective—A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495–511.
5. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС, Елисеева МЕ, Беликов ОА, Фадиенко ГР, и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012;6 (50):15–8.
6. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123.
7. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2017;177(5):633–40.
8. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective. *Journal of hepatology*. 2019;70(3):531–44.
9. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Viridis F, Pai M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017;72:94–108.

10. Сміян СІ, Даньчак СВ. Оцінка кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із подагрою та неалкогольною жирною хворобою печінки. Патологія. 2015;3(35):36–40.
11. Лемко ІС, Яковенко НА, Голубка ОП, Гайсак МО, Фабрі ЗЙ, Малиновська ВГ. Дослідження метаболічної інтоксикації та особливості її клініко-біохімічної маніфестації при хронічній патології органів травлення. Лабораторна діагностика. 2013;4: 11–6.
12. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Хронические заболевания печени и оксидативный стресс. Здоровье Украины. 2015;2:58–9.
13. Олійник ГА, Кремень ВО, Грязін ОЄ, Тимченко ОК. Теплове випромінювання та тепловізійні дослідження в медицині. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(2):266–72.
14. Андрейчин МА, Копча СВ. Дистанційна термографія та її значення для діагностики гострого тонзиліту. Інфекційні хвороби. 2016;3:82–8.
15. Маевский ЕИ, Хижняк ЛН, Смуров СВ, Хижняк ЕП. Настоящее и будущее инфракрасной термографии. Известия института инженерной физики. 2015;1:2–12.
16. Левенець ЛС. Ентеросорбція як метод еферентної терапії. Загальна характеристика та види сорбентів. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2016;4(1):22–8.
17. Денисова МФ, Омельченко ЛІ, Шадрін ОГ, Музика НМ, Людвік ТА. Ентеросорбція в комплексному лікуванні соматичних захворювань у дітей. Перинатология и педиатрия. 2013;4:20–4.
18. Коваленко ВМ, Шуба НБ. Національний підручник з ревматології. Київ: Моріон; 2013. 672 с.
19. Свінцицький АС. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2017. 372 с.

20. Aung T, Myung G, FitzGerald JD. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Preference Adherence*. 2017;11:795–800.
21. Kedar E, Simkin PA. A perspective on diet and gout. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(6):392–7.
22. Шуба НМ. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии. *Український ревматологічний журнал*. 2013;2:14–22.
23. González-Senac NM, Bailén R, Torres RJ, de Miguel E, Puig JG. Metabolic syndrome in primary gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014;33(4-6):185–191.
24. Корж ОМ, Краснокутський СВ. Подагра: клініка, діагностика та лікування. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015;1:40–7.
25. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):22–7.
26. Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, Ka T, Moriwaki Y, Yamamoto T. Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(3):109–112.
27. Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, Prevete I, Scire CA, Bianchi G, et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. *Reumatismo*. 2013;65(1):4–21.
28. Singh JA. Racial and gender disparities among patients with gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(2):307.
29. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. Nature Publishing Group. 2015;11(11):649–2.
30. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155–175.

31. Pisaniello HL, Lester S, Gonzalez-Chica D, Stocks N, Longo M, Sharplin GR, et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):143.
32. Zhang QX, Gong HQ, Lin JH, Wang YT. The prevalence of gout and hyperuricemia in middle-aged and elderly people in Tibet autonomous region, China. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28:S434–5.
33. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41.
34. Andrews LM, Frech-Tamas F, Yadao AM. Ambulatory resource utilization and cost for gout in United States. *Am J Pharm.* 2013;5(2):e46–54.
35. Wu EQ, Forsythe A, Guérin A, Andrew PY, Latremouille-Viau D, Tsaneva M. Comorbidity burden, healthcare resource utilization, and costs in chronic gout patients refractory to conventional urate-lowering therapy. *Am J Ther.* 2012;19(6):e157–66.
36. Хімiон ЛВ, Яценко ОБ, Ситюк ТО, Данилюк СВ, Кіча НВ. Сучасна стратегія ведення хворих на подагру. *Семейная медицина.* 2019;(1):6–12.
37. Михайлів ЛМ. Сучасний стан проблеми ранньої діагностики та адекватного лікування подагри. *Проблеми остеології.* 2016;19(2):8–14.
38. Карасевська ТА, Джус МБ, Івашківський ОІ, Потьомка РА, Кулик МС. Особливості перебігу подагри в жінок: дані літератури та власні спостереження. *Проблеми остеології.* 2015;18(4):42–6.
39. Dirken-Heukensfeldt KJ, Teunissen TA, Van de Lisdonk EH, Lagro-Janssen AL. “Clinical features of women with gout arthritis.” A systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29(6):575–82.
40. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 (7):1305–9.

41. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of Gout in Women. Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62 (4):1069–76.
42. Елисеєв МС. Алгоритм діагностики і лічення подагри. *Русский медицинский журнал.* 2015;23(7):410–4.
43. Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, Neogi T, Schumacher HR, Taylor WJ. New classification criteria for gout: a framework for progress. *Rheumatology.* 2013;52(10):1748–53.
44. Біловола ОМ, редактор. *Ревматологія.* Харків: Изд-во ХНМУ; 2018. 251 с.
45. Синяченко ОВ, Брыжатая ЮО, Якубенко ЕД. Клинико-патогенетическое значение изменений пуринового обмена при современном течении подагры. *Український ревматологічний журнал.* 2014;(4):80–4.
46. Синяченко ОВ, Федоров ДМ, Ермолаева МВ, Чистяков ДА. Молекулы средней массы разных фракций и средномолекулярные остеоассоциированные гормоны при подагрическом артрите. *Травма.* 2018;19(5):72–7.
47. Neogi T, Mikuls TR. To Treat or Not to Treat (to Target) in Gout. *Ann Intern Med.* 2017;166:71–2.
48. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):52–7.
49. Поворознюк ВВ, Дубецька ГС. Гіперурикемія: сучасний погляд інтерніста. *Проблеми остеології.* 2014;17(2):14–22.
50. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases.* 2017;76(1):29–42.
51. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):48.

52. Шуба НМ, Воронова ТД, Крилова АС. Роль гіперурикемії в розвитку серцево-судинних захворювань. Український кардіологічний журнал. 2019;26(3):78–91.
53. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–28.
54. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate handling in the human body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(6):34.
55. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016; 213:8–14.
56. Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol*. 2016;54(12):3151–5.
57. Cleophas MC, Joosten LA, Stamp LK, Dalbeth N, Woodward OM, Merriman TR. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017;10:129–142.
58. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):1–3.
59. Jiri M, Zhang L, Lan B, He N, Feng T, Liu K, et al. Genetic variation in the ABCG2 gene is associated with gout risk in the Chinese Han population. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):159–163.
60. Tu HP, Ko AM, Lee SS, Lee CP, Kuo TM, Huang CM, et al. Variants of ALPK1 with ABCG2, SLC2A9, and SLC22A12 increased the positive predictive value for gout. *J Hum Genet*. 2018;63(1):63–70.
61. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341–353.
62. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):206.
63. Cavalcanti NG, Marques CD, Lins e Lins TU, Pereira MC, Rêgo MJ, Duarte AL, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18? *Immunol Invest*. 2016;45(5):383–95.
64. Crişan T, Cleophas M, Oosting M, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Netea M et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory

cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis.* 2015;75(4):755–62.

65. Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):13–21.

66. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature.* 2015;526(7575):660–5.

67. Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF. The role of the NLRP3 inflammasome in gout. *J Inflamm Res.* 2011;4:39–49.

68. Zhang QB, Qing YF, Yin CC, Zhou L, Liu XS, Mi QS, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP 3 inflammasome. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):45.

69. Cleophas M, Crişan T, Joosten L. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(2):163–170.

70. El-Zawawy H, Mandell B. Update on Crystal-Induced Arthritides. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(1):135–144.

71. Franklin B, Mangan M, Latz E. Crystal Formation in Inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2016;34(1):173–202.

72. Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular pathophysiology of gout. *Trends Mol Med.* 2017;23(8):756–68.

73. Maltsev DV, Natrus LV, Kondratiuk VYe, Degtyarova IE. Immunological aspects of pathogenesis of gout in light of recent scientific discoveries as a key for development of informative biomarkers and innovative therapeutic strategies. *Studia Biologica.* 2018;12(3-4):103–16.

74. Wang Y, Viollet B, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):286–94.

75. Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(1):1–7.

76. Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Fernández-Torres J, Loissell- Baltazar Y, Medina-Luna D, López-Macay A et al. Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synoviocytes. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):1–9.
77. Grassi W, De Angelis R. Clinical features of gout. *Reumatism.* 2012;63(4):238–45.
78. Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(11):1907–12.
79. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1598–600.
80. Камбачокова ЗА, Арамисова РМ. Трудности ведения пациентов с подагрой на фоне коморбидных состояний. *Трудный пациент.* 2018;16(6):46–52.
81. Свінціцький АС, Козак НП, Остафійчук АС. Особливості перебігу подагри на фоні метаболічного синдрому. *Укр. ревматол. ж.* 2011;46(4):1–3.
82. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheumatic Disease Clinics.* 2014;40(2):193–206.
83. Головач ІЮ, Єгудіна ЄД. Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій. *Практикуючий лікар.* 2019;8(2):9–27.
84. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(3):1–9.
85. Триполка СА, Головач ІЮ. Трудности и ошибки ведения пациента с подагрой. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2016;4(24): 37–42.
86. Рудіченко ВМ, Кушнерова МО. Атипичные проявления подагры в общей практике-семейной медицине: собственные клинические наблюдения и данные литературы. *Семейная медицина.* 2018;6:26–9.
87. Kaya SS, Okcu M. A Case of Chronic Gouty Arthritis with Atypical Localized Tophi. *Turk Osteoporoz Dergisi.* 2018;24(1):26–8.

88. Amarnath S, Vardhan SH, Reddy MR, Renuka IV. Atypical presentation of Gout masquerading as a Soft tissue Sarcoma. *Indian J Orthop.* 2017;3(4):405–7.
89. Dhaese S, Stryckers M, Van Der Meersch H, Terryn W, Van Laecke S. Gouty arthritis of the spine in a renal transplant patient: a clinical case report: an unusual presentation of a common disorder. *Medicine.* 2015;94(13):1–4.
90. Maeda K, Chino H, Tokashiki T, Udaka J, Okutsu Y, Yukawa M, et al. A case of carpal tunnel syndrome caused by giant gouty tophi: the usefulness of DECT for the diagnosis, preoperative planning and postoperative evaluation of atypical cases. *Modern Rheumatology Case Reports.* 2019;3(2):165–71.
91. Ministrini S, Baronio G, Zorzi F, Bercich L, Grazioli L, Molfino S, et al. Unusual presentation of gouty tophus in the liver with subsequent appearance in the same site of HCC: a correlate diagnosis? Case report. *World J Surg Onc.* 2019;17(1):1–6.
92. Gupta S, McMahan Z, Patel PC, Markham DW, Drazner MH, Mammen PP. Pancreatic gout masquerading as pancreatic cancer in a heart transplant candidate. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1112–3.
93. Ning TC, Keenan RT. Unusual clinical presentations of gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(2):181–7.
94. Головач Ю. Сучасна терапія подагри крізь призму ефективності та безпечності. «Боль. Суставы. Позвоночник». 2015;2(18):37–43.
95. Наказ МОЗ від 12.10.2006 р. № 676 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» (додаток 8). Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06#Text>
96. Якименко ОО, Гриценко МВ. Ефективність біофлавоноїдів при лікуванні хворих на подагру на тлі метаболічного синдрому. *Art of medicine.* 2019;3(11):73–7.
97. Кондратюк ВЄ, Тарасенко ОМ, Синиця ЮП. Особливості харчування хворих на подагру. *Проблеми харчування.* 2016;1:37–42.

98. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328–35.
99. Головач Ю, Єгудіна ЄД. Нефармакологічний і пищевой менеджмент подагри: текущие и будущие направления. *Семейная медицина*. 2019;(5-6):129–37.
100. Ebrahimpour-koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(1):1–10.
101. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, Horne A, Wong S, Kuhn-Sherlock B, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):929–34.
102. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim SY, et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):580–6.
103. Chen PE, Liu CY, Chien WH, Chien CW, Tung TH. Effectiveness of Cherries in Reducing Uric Acid and Gout: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:1–7.
104. Martin KR, Coles KM. Consumption of 100% tart cherry juice reduces serum urate in overweight and obese adults. *Curr Dev Nutr*. 2019;3(5):1–9.
105. Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Okazaki H, Kurajoh M, Shoji T, Koyama H, et al. Nonpharmacological management of gout and hyperuricemia: hints for better lifestyle. *Am J Lifestyle Med*. 2017;11(4):321–9.
106. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res*. 2020;72(6):744–60.

107. Keenan RT. Is It Time for Gout Flare Treatment to Move into the 21st Century? *J Rheumatol*. 2019;46(7):667–9.

108. Yu J, Lu H, Zhou J, Xie Z, Wen C, Xu Z. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(3):717–23.

109. Billy CA, Lim RT, Ruospo M, Palmer SC, Strippoli GF. Corticosteroid or nonsteroidal antiinflammatory drugs for the treatment of acute gout: a systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2018;45(1):128–36.

110. Красько МП, Крайдашенко ОВ, Кремзер ОО, Красько ВВ. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології. 2-ге вид., доопрац. та доп. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 317 с.

111. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*. 2018;57:4–11.

112. Van Wabeke J, Dhondt E, Peene I, Piette Y. Anakinra in resistant gout: a case report. *Acta Clin Belg*. 2017;72(4):293–5.

113. Sharma E, Pedersen B, Terkeltaub R. Patients Prescribed Anakinra for Acute Gout Have Baseline Increased Burden of Hyperuricemia, Tophi, and Comorbidities, and Ultimate All-Cause Mortality. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019;12:1–5.

114. Solomon D, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. OP0014 Serum urate, gout, and cardiovascular disease in a randomised controlled trial of canakinumab: a cantos secondary analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:56–7.

115. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535–42.

116. Головач І. Уратзнижуюча терапія при подагрі у практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2016;10(206):5–11.
117. Ткачова ОВ. Протиподагричні засоби: дослідження асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання в Україні. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018;2 (55):36–40.
118. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):145–59.
119. Campochiaro C. Allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):e20. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209108.
120. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, Juo CG, Graham GG, Lee MH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxy purinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2157–64.
121. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology*. 2018;57(suppl_1):i35–41.
122. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(4):578–84.
123. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B* 58: 01 for allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: implication for clinical interpretation in Thailand. *Front Pharmacol*. 2016;7:1–8.
124. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1540–8.

125. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450–61.

126. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:1–12.

127. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200–10.

128. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New perspectives in rheumatology: implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated food and drug administration public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1702–9.

129. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):152–8.

130. Perez-Ruiz F, Dalbeth N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;48(4):658–668.

131. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD010457.

132. Azevedo VF, Kos IA, Vargas-Santos AB, Pinheiro GD, dos Santos Paiva E. Benzbromarone in the treatment of gout. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):1–5.

133. Guttman A, Krasnokutsky S, Pillinger MH, Berhanu A. Pegloticase in gout treatment-safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(12):379–88.

134. Shannon JA, Cole SW. Pegloticase: a novel agent for treatment-refractory gout. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(3):368–76.
135. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):203–12.
136. Fleischmann R, Winkle P, Miner JN, Yan X, Hicks L, Valdez S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: a phase IIa, open-label study. *RMD open*. 2018;4(1):e000584.
137. Shen Z, Gillen M, Miner JN, Bucci G, Wilson DM, Hall JW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077–86.
138. Neogi T, Choi HK. Pursuit of a dual-benefit antigout drug: a first look at arhalofenate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1793–1796.
139. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374–9.
140. Mandal AK, Mercado A, Foster A, Zandi-Nejad K, Mount DB. Uricosuric targets of tranilast. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(2):e00291.
141. Luo Z, Yu G, Han X, Yang T, Ji Y, Huang H, et al. Prediction of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiroxostat in humans by integrating the physiologically based pharmacokinetic model with the drug-target residence time model. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109660.
142. Sezai A, Obata K, Abe K, Kanno S, Sekino H. Cross-over trial of febuxostat and topiroxostat for hyperuricemia with cardiovascular disease (TROFEO trial). *Circ J*. 2017;81(11):1707–12.

143. Pascart T, Richette P. Investigational drugs for hyperuricemia, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(5):437–44.
144. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of Diuretics and Risk of Incident Gout: A Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):185–96.
145. Hueskes BA, Roovers EA, Mantel-Teeuwisse AK, Janssens HJ, van de Lisdonk EH, Janssen M. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):879–89.
146. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *Bmj*. 2012;344:1–9.
147. Цурко ВВ, Морозова ТЕ, Громова МА, Крыхивская КМ. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии. *Медицинский совет*. 2019;1:72–5.
148. Мясоедова СЕ. Новые возможности уратснижающей терапии при подагре. *Трудный пациент*. 2018;16(3):28–31.
149. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. *Клиническая геронтология*. 2015;21(5-6):3–9.
150. Jung JY, Choi Y, Suh CH, Yoon D, Kim HA. Effect of fenofibrate on uric acid level in patients with gout. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9.
151. Ohshiro K, Sakima A, Nakada S, Kohagura K, Yamazato M, Tana T, et al. Beneficial effect of switching from a combination of angiotensin II receptor blockers other than losartan and thiazides to a fixed dose of losartan/hydrochlorothiazide on uric acid metabolism in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(8):565–70.
152. Волошин ОІ, Пішак ОВ, Арич ГІ, Волошина ЛО. Фітотерапія подагри. (Огляд літератури та результати власних досліджень). *Фітотерапія*. 2011;(2):15–21.

153. Ананьєва Т. Фізіобальнеологічні чинники в комплексному лікуванні хворих на подагричний артрит на санаторному етапі реабілітації. Слобожанський науково-спортивний вісник. 2017;(6):11–4.

154. Кутовий ОБ, Косульников СО, Тарнапольський СО, Кравченко КВ, Бесєдін ОМ. Хірургічне лікування хворих з ускладненою формою подагри. Медичні перспективи. 2011;16(1):68–71.

155. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC nephrology*. 2013;14(1):1–9.

156. Marwah RK. Comorbidities in gouty arthritis. *J Investig Med*. 2011;59(8):1211–20.

157. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: a tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y.

158. King C, Lanasa MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib Nephrol*. 2018;192:88–102.

159. Stamp LK, Chapman PT. Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatology*. 2013;52(1):34–44.

160. Drivelegka P, Sigurdardottir V, Svärd A, Jacobsson LT, Dehlin M. Comorbidity in gout at the time of first diagnosis: sex differences that may have implications for dosing of urate lowering therapy. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):1–11.

161. Feig DI. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):176–85.

162. Zhang Y, Peloquin CE, Dubreuil M, Roddy E, Lu N, Neogi T, et al. Sleep apnea and the risk of incident gout: a population-based, body mass index-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3298–302.

163. Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller S, Hayward R, West S, Choi H, et al. The risk of gout among patients with sleep apnea: a matched cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):154–60.
164. Prior JA, Ogollah R, Muller S, Chandratre P, Roddy E, Mallen CD. Gout, anxiety, and depression in primary care: a matched retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(3):257–8.
165. Lin S, Zhang H, Ma A. Association of gout and depression: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(3):441–8.
166. Changchien TC, Yen YC, Lin CL, Lin MC, Liang JA, Kao CH. High risk of depressive disorders in patients with gout: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine.* 2015;94(52):e2401.
167. Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):142–7.
168. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology.* 2013;52(11):2031–40.
169. Spaetgens B, Wijnands JM, van Durme C, Boonen A. Content and construct validity of the Rheumatic Diseases Comorbidity Index in patients with gout. *Rheumatology.* 2015;54(9):1659–63.
170. Shih MH, Lazo M, Liu SH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(4):314–20.
171. Ryu S, Chang Y, Kim SG, Cho J, Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism.* 2011;60(6):860–6.
172. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology.* 2010;52(2):578–89.

173. Acevedo A, Benavides J, Chowdhury M, Lopez M, Pena L, Montenegro A, et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease in patients with hypertension. *Conn Med.* 2016;80(2):85–90.
174. Palazzuoli A, Hashemi H, Jameson LC, McCullough PA. Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Reviews in cardiovascular medicine.* 2017;18(4):134–45.
175. Wang H, Zhang H, Sun L, Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.* 2018;10(9):2749–63.
176. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):210–6.
177. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4198–207.
178. Xie Y, Wang M, Zhang Y, Zhang S, Tan A, Gao Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. *PLoS One.* 2013;8(7):e67152.
179. Yang Y, Zhou Y, Cheng S, Sun JL, Yao H, Ma L. Effect of uric acid on mitochondrial function and oxidative stress in hepatocytes. *Genet Mol Res.* 2016;15(2):1–11.
180. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, Park JW, Jo I, Oh ES, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest.* 2014;94(10):1114–25.
181. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol.* 2016;64(4):925–32.
182. Kushiya A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1–16.

183. Даньчак СВ. Дисметаболичні порушення у пацієнтів із подагрою в поєднанні з неалкогольною жирковою хворобою печінки. Вісник наукових досліджень. 2015;(3):56–58.
184. Kim D, Li AA, Gadiparthi C, Khan MA, Cholankeril G, Glenn JS, et al. Changing trends in etiology-based annual mortality from chronic liver disease, from 2007 through 2016. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1154–63.
185. Spahillari A, Mukamal KJ, DeFilippi C, Kizer JR, Gottdiener JS, Djoussé L, et al. The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(11):1039–47.
186. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–54.
187. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):166–78.
188. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205–14.
189. Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:11–7.
190. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol*. 2012;47(5):586–95.
191. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.

192. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016;1 (53):60–71.
193. Буеверов АО. Многоликий стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012;3:3–9.
194. Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic fatty liver disease in lean subjects: characteristics and implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(3):216–23.
195. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
196. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):1–12.
197. Mantovani A, Zusi C. The dawn of a new era for nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8(6):629–31.
198. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”. 1998;114(4):842–5.
199. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–141.
200. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–46.
201. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–48.
202. Мітченко ОІ, Романов ВЮ, Яновська КО, Гельмедова ММ, Якушко ЛВ. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом. *Укр. кардіол. журн*. 2011;(6):71–8.

203. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci.* 2019;15(3):610–6
204. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO molecular medicine.* 2019;11(2):1–13.
205. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68(2):268–79.
206. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО, и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24–42.
207. Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Неалкогольная жировая болезнь печени – эпидемия 21 века: как ее распознать? *Человек и Лекарство-Казахстан.* 2018;16(111):40–6.
208. Скибчик ВА, Войтович МО. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасна діагностика. *Гепатологія.* 2015;1:52–6.
209. Mashura NY, Hanych TM, Rishko AA. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride. *Wiad Lek.* 2016;69(2 Pt 2):204–7.
210. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:64–70.
211. Gawrieh S, Wilson LA, Cummings OW, Clark JM, Loomba R, Hameed B, et al. Histologic findings of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease who have normal aminotransferase levels. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1626–35.
212. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293–312.

213. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080–6.
214. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475–85.
215. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377(8):756–68.
216. Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH – current progress and future promise. *Nature Reviews. Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):461–78.
217. Свінцицький АС, Соловйова ГА, Динник НВ, Богомаз ВМ, Бака ОМ. Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016;2:106–13.
218. Степанов ЮМ, Недзвецька НВ, Ягмур ВБ, Кленіна ІА, Ошмянська НЮ. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2017;3:188–95.
219. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions. *Radiology*. 2018;286(3):738–63.
220. Shukla A, Kapileswar S, Gogtay N, Joshi A, Dhore P, Shah C, et al. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(4):281–5.
221. Alkhoury N, McCullough AJ. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(10):661–8.
222. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study

of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402.

223. Patel K, Sebastiani G. Limitations of noninvasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Reports.* 2020;2(2):1–13.

224. Brodosi L, Marchignoli F, Petroni ML, Marchesini G. NASH: A glance at the landscape of pharmacological treatment. *Ann Hepatol.* 2017;15(5):673–81.

225. Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Иванова ВФ, Ситкин СИ. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека.* 2017;(6):12–9.

226. Paschos P, Athyros VG, Tsimperidis A, Katsoula A, Grammatikos N, Giouleme O. Can serum uric acid lowering therapy contribute to the prevention or treatment of nonalcoholic fatty liver disease? *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):269–75.

227. Фейса СВ, Чопей ІВ. Ендогенна інтоксикація та можливості її медикаментозної корекції у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина.* 2011;40:155–9.

228. Келина НЮ, Безручко НВ, Рубцов ГК. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор). *Вестник Тюменского государственного университета.* 2012;6:143–7.

229. Томей АІ. Етіопатогенетичні аспекти виникнення синдрому ендогенної інтоксикації (огляд літератури). *Проблеми клінічної педіатрії.* 2017;3-4:112–8.

230. Григ НІ. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология.* 2015;1:28–31.

231. Золотавина МЛ, Пашина ЕВ. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Science and world*. 2013;11(15):38–41.

232. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ, Шайген ОР, Земляк О. Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. *Ліки України плюс*. 2017;3(32):27–9.

233. Хухліна ОС, Кузьмінська ОБ, Данилишин ТМ, Гринюк ОЄ, Кропива ВВ. Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018;18(4):76–9.

234. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Інтенсивність ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу та факторів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від форми хронічної хвороби нирок. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2018;18(1):124–130.

235. Ore A, Akinloye OA. Oxidative stress and antioxidant biomarkers in clinical and experimental models of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicina*. 2019;55(2):1–14.

236. Smiyan SI, Danchak SV. Lipid peroxidation and endotoxemia syndrome correction in patients with gout combined with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(10):191–8.

237. Фейса С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні захворювання: диференційований підхід до призначення антиоксидантів. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2019;4(1):e0401137.

238. Радченко ОМ, Кондратюк МО. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження). *Медична гідрологія та реабілітація*. 2009;7(3):25–32.

239. Лотоцька СВ, Бардахівська КІ. Застосування ентеросорбенту Карболайн при корекції змін вільнорадикального окиснення у хворих на

хронічне обструктивне захворювання легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;2-3:96–8.

240. Балуківа ЕВ. Детоксикаційна терапія при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Медичинський совет. 2018;14:50–5.

241. Щекіна МІ, Панчук МС. Аспекти застосування ентеросорбентів при інтоксикаціях різного генезу в амбулаторній практиці. Медичинський совет. 2013;3:67–70.

242. Лотоцька СВ. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):222–6.

243. Андрейчин СМ, Лотоцька СВ, Мерецький ВМ. Зміни показників цитокінової ланки імунітету у хворих на ХОЗЛ при застосуванні ентеросорбції. Інфекційні хвороби. 2015;3:44–7.

244. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Оцінка рівня запальних процесів у щурів при експериментальному канцерогенезі та вплив на них ентеросорбції. Медична та клінічна хімія. 2019;21(2):24–9.

245. Корнійчук ІЮ. Функціональний стан печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит у динаміці лікування атоксілом. Медична та клінічна хімія. 2013;15(1):140–4.

246. Павлов АІ, Хованов АВ, Фаїна ЖВ, Шамес АБ, Хаваншанов АК. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы). Главный врач Юга России. 2019;4(68):36–40.

247. Пономарьова ОВ, Півнюк ВМ, Носко ММ, Сахно ЛО, Дехтяр ТВ, Ніколаєв ВГ, та ін. Профілактика за допомогою вуглецевого ентеросорбенту гострої та відстроченої еметогенної токсичності хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих. Онкологія. 2008;10(3):370–3.

248. Маланичева ТГ, Шамов БА. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. Главный врач Юга России. 2016;3 (50):26–8.

249. Petriuk BV, Blyk II, Rotar OV, Khomko LP, Petriuk TA, Khomko OY. The effect of enterosorption and intratissular electroforesis of antibacterial drugs on progress of burn disease. Khark. Surg. Sch. 2020; 2:188–92.

250. Ліманська АЮ, Тарнавська АО, Давидова ЮВ. Ентеросорбція як метод лікування хронічної хвороби нирок у вагітних. Перинатологія і педіатрія. 2018;(4):38–43.

251. Сахно ЛО, Бардахівська КІ, Масленний ВМ, Снежкова ЄО, Сидоренко ОС, Щербатюк ОМ, та ін. Експериментальне вивчення деяких лікувальних ефектів ентеросорбції. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014;1-2:74–9.

252. Геращенко П. Ентеросорбенти в курсі фармацевтичної хімії на додипломному етапі підготовки провізорів. Фармацевтичний журнал. 2013;3:93–7.

253. Боброва ІА. Ентеросорбенти вчора та сьогодні: аспекти застосування. Новости медицины и фармации. 2015;3:8–11.

254. Юшко ЛО, Сарнацька ВВ, Сахно ЛО, Мельник ВО, Корнеєва ЛМ, Ніколаєв ВГ. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності ентеросорбентами різного походження. Доповіді Національної академії наук України. 2009;9:177–81.

255. Инструкция: Карболайн [Интернет]. ИЕПОР им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, 2008 [оновлено 2018 Март 10]. Доступно: <https://carboline.at.ua/index/0-2>.

256. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis & rheumatology. 2015;67(10):2557–68.

257. O'Brien CP. The CAGE questionnaire for detection of alcoholism. *Jama*. 2008;300(17):2054–6.
258. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series. 2000;894:1–53.
259. Scirè C, Carrara G, Viroli C, Cimmino M, Taylor W, Manara M et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(10):1530–7.
260. Маев ИВ, Кузнецова ЕИ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–7.
261. Габриэлян НИ, Левицкий ЭР, Дмитриев АА. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: методические рекомендации. М.: Изд-во Московск. ун-та; 1985. 35 с.
262. Островский ВК, Мащенко АВ, Янголенко ДВ, Макаров СВ. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клин.-лаб. диагностика*. 2006;6;50–3.
263. Орехович ВН. Современные методы в биохимии. М.: Медицина;1977. 268 с.
264. Чеварти С, Чаба И, Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985;11:678–681.
265. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 889 с.
266. Королюк МА, Иванова ЛК, Майорова ИГ, Токарева ВА. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;4:44–7.
267. Андрейчин МА. Теплобачення в медицині К.: Медицина; 1990. 48 с.

268. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights into imaging*. 2014;5(4):441–55.

269. Степанов ЮМ, Ягмур ВБ, Шендрик ЛМ, Недзвецкая НВ. Место транзиентной эластографии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроентерологія*. 2016;60(2):14–18.

270. Мудра УО, Андрейчин СМ. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. *Медична та клінічна хімія*. 2019;3:64–70.

271. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з подагрою та неалкогольним стеатогепатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;1:40–5.

272. Мудра УО, Кміта ВВ. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на клінічний перебіг подагри та якість життя пацієнтів. *Матеріали VII Наукового симпозиума з міжнародною участю. Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення; 2019 жовтень 8-9; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 82.*

273. Мудра УО. Вплив супутньої патології печінки на клінічний перебіг подагри. *Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції. Priority directions of science development; 2020 березень 2-3; Львів. Львів: 2020, с. 94–95.*

274. Андреев РС, Каленов ЮН, Якушкин АВ, Акимов ЕБ, Сонькин ВД. Возможности инфракрасной термографии по выявлению морфофункциональных характеристик человека (детей и взрослых). *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2016;3:49–56.

275. Ураков АЛ. Инфракрасная термография и тепловая томография в медицинской диагностике: преимущества и ограничения. *Образовательный вестник «Сознание»*. 2013;15(11):45–51.

276. Андрейчин СМ, Мудра УО, Чернець ТЮ. Клінічне значення термографії при хронічному подагричному артриті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;2:44–8.

277. Мудра УО. Клініко-термографічна оцінка суглобового синдрому при подагрі в період загострення. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовтень 11-12; Тернопіль. Тернопіль: 2018, с. 41–42.

278. Мудра У. Медична термографія та її застосування у клінічній практиці. Матеріали XXII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2018 квітень 23-25; Тернопіль. Тернопіль: 2018, с. 20.

279. Андрейчин СМ, Мудра УО, винахідники; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту. Патент України № 138317. 2019 Лист 25.

280. Мудра У. Клініко–термографічні зміни при хронічному подагричному артриті. Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 квітень 15-17; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 17.

281. Mudra UO. Gout and nonalcoholic fatty liver disease: effect of enterosorption's addition to common treatment. International Journal of Medicine and Medical Research. 2019;5(2):40–6.

282. Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1):10–17.

283. Андрейчин СМ, Мудра УО. Динаміка змін показників ендогенної інтоксикації у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки при застосуванні ентеросорбції. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Актуальні питання фармакології та фармакотерапії; 2019 вересень 26-27; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 3–4.

284. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни показників цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру при застосуванні ентеросорбції. Матеріали I

Міжнародної науково-практичної конференції. Science, society, education: topical issues and development prospects; 2019 грудень 16-17; Харків. Харків: 2019, с. 71–75.

285. Мудра УО. Прооксидантно-антиоксидантний статус у хворих на подагру при застосуванні комбінованої терапії. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції. YOUNG SCIENCE 2.0; 2020 лютий 19; Київ. Київ: 2020, с. 52–54.

286. Mudra U, Andreychyn S. The effectiveness of complex therapy in patients with gout using carbon enterosorbent. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(7):138–147.

287. Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ИИ, Корильчук НИ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97–102.

288. Андрейчин СМ, Мудра УО, винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, патентовласник. Спосіб корекції порушень цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру. Патент України № 143649. 2020 Серп 10.

289. Мудра УО, Андрейчин СМ, винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, патентовласник. Спосіб корекції функціонального стану антиоксидантної системи захисту в пацієнтів на подагру. Патент України № 143644. 2020 Серп 10.

290. Pascart T, Liote F. Gout: state of the art after a decade of developments. Rheumatology (Oxford). 2019;58:27–44.

291. Parvanescu CD, Barbulescu AL, Ciurea PL, Chisalau BA, Firulescu SC, Stiolica AT, et al. Gout-Risks, Comorbidities and Associations. Revista de chimie. 2019;70(8):2948–53.

292. Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. Liver Transpl. 2018;24:166–170.

293. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine*. 2018;97(13):e0214.
294. Arshad T, Golabi P, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in North America. *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):993–7.
295. Куницкая НА, Козина ЛС, Уткин АК, Уткина АА. Особенности хронического воспаления у пациентов пожилого возраста с подагрой и метаболическим синдромом. *Успехи геронтологии*. 2013;26(1):161–5.
296. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(11):26087–124.
297. De Meulemeester M, Mateus E, Wieberneit-Tolman H, Betteridge N, Ireland L, Petersen G, et al. Understanding the patient voice in gout: a quantitative study conducted in Europe. *BJGP Open*. 2020;4(1):1–9.
298. Sakhno LA, Yurchenko OV, Maslenniy VN, Bardakhivskaya KI, Nikolaeva VV, Ivanyuk AA, et al. Enterosorption as a method to decrease the systemic toxicity of cisplatin. *Experimental Oncology*. 2013;35(1):45–52.
299. Борткевич ОП, Білявська ЮВ. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції. *Здоров'я України*. 2011;2(17):69–71.
300. Robinson PC, Horsburgh S. Gout: joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities. *Maturitas*. 2014;78(4):245–51.
301. Маселко ІР, Прокопчук ОВ, Даньчак СВ. Поширеність аліментарного ожиріння у хворих на подагру. *Медсестринство*. 2018;7(1):30–2.
302. Лузина ЕВ, Томина ЕА, Жилина АА. Ожирение и заболевания органов пищеварения. *Клиническая медицина*. 2013;91(6):63–7.
303. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *European journal of nutrition*. 2014;53(8):1591–601.

304. Сміян СІ, Даньчак СВ, Добринська НО, Слаба УС, Маховська ОС. Морфофункціональний стан печінки у пацієнтів з подагрою. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;2-3:138–41.

305. Свінцицький АС. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. Практикуючий лікар. 2012;4:5–12.

306. Гриценко МВ. Вплив метаболічного синдрому на стан функції нирок у пацієнтів, що тривало хворіють на подагру. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018;6(4):447–452.

307. Загайко АЛ, Брюханова ТА, Шкапо АІ. Гиперурикемия как элемент патогенеза метаболического синдрома. Український біофармацевтичний журнал. 2015;(1):47–51.

308. Lippi G, Montagnana M, Luca Salvagno G, Targher G, Cesare Guidi G. Epidemiological association between uric acid concentration in plasma, lipoprotein (a), and the traditional lipid profile. Clinical cardiology. 2010;33(2):E76–80.

309. Халфина ТН, Максудова АН. Изменение свободно-радикального окисления липидов при подагре с наличием или отсутствием хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2013;15(4):320–1.

310. Jiang XL, Li M, Zhou JG, Yang QB, Du LJ, Du J. Plasma paraoxonase-1, oxidized low-density lipoprotein and lipid peroxidation levels in gout patients. Cell biochemistry and biophysics. 2011;61(2):461–6.

311. Осьодло ГВ, Федорова ОО. Комбінований захист печінки – основа сучасної гепатопротекції. Рациональная фармакотерапия. 2016;2(39):45–52.

312. Андрейчин С, Голомша Т. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію. Інфекційні хвороби. 2013;1(1):84–7.

313. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. Antioxidants. 2019;8(3):72.

314. Nkeck JR, Singwé-Ngandeu M, Moor VA, Chedjou JP, Doualla MS, Mbacham WF. Evaluation of oxidative status of patients with gout attack in a Cameroonian Urban Hospital. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2017;7(2):111–9.
315. Acharya C, Sharma AK, Kantharia ND. Involvement of oxidative stress in patients of gout and antioxidant effect of allopurinol. *Int J Med Sci Public Health*. 2015;4(2):168–72.
316. Доголіч ОІ, Волошин ОІ. Особливості порушень цитокінової регуляції у хворих на подагру залежно від стадії, рівня коморбідності та лікування. *Буковинський медичний вісник*. 2014;18(3):64–8.
317. Horváthová V, Bohatá J, Pavlíková M, Pavelcová K, Pavelka K, Šenolt L, et al. Interaction of the p.Q141K Variant of the ABCG2 Gene with Clinical Data and Cytokine Levels in Primary Hyperuricemia and Gout. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(11):1965.
318. Остафійчук ДІ, Шайко–Шайковський ОГ, Рожнов ОО, Білов МЄ. Термографія в медицині – загальні принципи. Проблеми безперервної медичної освіти та науки 2019;1:68–74.
319. Кожевникова ИС, Панков МН, Грибанов АВ, Старцева ЛФ, Ермошина НА. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). *Экология человека*. 2017;2:39–46.
320. Benavent Casanova O, Núñez Gómez F, Priego Quesada JI, Cibrián Ortiz De Anda RM, González Peña RD, Mínguez Rey MF, et al. Application of infrared thermography as a complementary technique to conventional imaging techniques in paediatrics: case studies. *Comput Methods Biomech Biomed Eng Imaging Vis*. 2019;7(5-6):643–50.
321. Herrick AL, Murray A. The role of capillaroscopy and thermography in the assessment and management of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun Rev*. 2018;17(5):465–72.

322. Gonzalez FJ. Theoretical and clinical aspects of the use of thermography in non-invasive medical diagnosis. *Biomed Spectrosc Imaging*. 2016;5(4):347–58.

323. Doesburg F, Smit JM, Paans W, Onrust M, Nijsten MW, Dieperink W. Use of infrared thermography in the detection of superficial phlebitis in adult intensive care unit patients: A prospective single-center observational study. *PLoS One*. 2019;14(3):1–10.

324. Ефимова ГС. Опыт использования термографии в клинической онкологии. *ScienceRise*. 2015;3(4):91–6.

325. Jin C, Yang Y, Xue ZJ, Liu KM, Liu J. Automated analysis method for screening knee osteoarthritis using medical infrared thermography. *J Med Biol Eng*. 2013;33(5):471–7.

326. Хижняк ЛН, Борисова ОА, Хижняк ЕП, Иваницкий ГР, Хадарцев АА. Современные системы динамической инфракрасной термографии в диагностике ревматоидного артрита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(4):137–143.

327. Розенфельд ЛГ, Самохин АВ, Венгер ЕФ, Лобода ТВ, Колотилов НН, Коллюх АГ, и др. Дистанционная инфракрасная термография как современный неинвазивный метод диагностики заболеваний. *Укр. мед. часопис*. 2008;6(68):92–7.

328. Регеда МС, Бойчук ТС, Бондаренко ЮІ, Регеда ММ. Запалення – типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. Львів: ФОП Корпан Бі; 2013. 148 с.

329. Schiavenato M, Thiele RG. Thermography detects subclinical inflammation in chronic tophaceous gout. *J Rheumatol*. 2012;39(1):182–3.

330. Stewart S, Dalbeth N, Vandal AC, Rome K. Characteristics of the first metatarsophalangeal joint in gout and asymptomatic hyperuricaemia: a cross-sectional observational study. *J Foot Ankle Res*. 2015;8(1):1–8.

331. Рибачук ВД, Рубан ОА. Аналітичний огляд вітчизняного ринку ентеросорбентів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019;5(2):55–62.

332. Andreychyn SM, Lototska SV. Effectiveness of the usage of chelator «Karbolaun» in treating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(5):125–30.

333. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Застосування ентеросорбенту АУТ для корекції окиснювальних процесів за експериментального колоректального канцерогенезу в щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;16(3):79–86.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Андрейчин СМ, Мудра УО, Чернець ТЮ. Клінічне значення термографії при хронічному подагричному артриті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;2:44–8.
2. Мудра УО, Андрейчин СМ. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Медична та клінічна хімія. 2019;3:64–70.
3. Mudra UO. Gout and nonalcoholic fatty liver disease: effect of enterosorption's addition to common treatment. International Journal of Medicine and Medical Research. 2019;5(2):40–6.
4. Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1):10–17. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.2>
5. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з подагрою та неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;1:40–5.
6. Mudra U, Andreychyn S. The effectiveness of complex therapy in patients with gout using carbon enterosorbent. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(7):138–147.
7. Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ИИ, Корильчук НИ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97–102.
8. Мудра УО. Клініко-термографічна оцінка суглобового синдрому при подагрі в період загострення. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Сучасні аспекти діагностики і лікування

захворювань внутрішніх органів; 2018 жовтень 11-12; Тернопіль. Тернопіль: 2018, с. 41–42.

9. Мудра У. Медична термографія та її застосування у клінічній практиці. Матеріали XXII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2018 квітень 23-25; Тернопіль. Тернопіль: 2018, с. 20.

10. Мудра У. Клініко–термографічні зміни при хронічному подагричному артриті. Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 квітень 15-17; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 17.

11. Андрейчин СМ, Мудра УО. Динаміка змін показників ендогенної інтоксикації у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки при застосуванні ентеросорбції. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Актуальні питання фармакології та фармакотерапії; 2019 вересень 26-27; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 3–4.

12. Мудра УО, Кміта ВВ. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на клінічний перебіг подагри та якість життя пацієнтів. Матеріали VII Наукового симпозиума з міжнародною участю. Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення; 2019 жовтень 8-9; Тернопіль. Тернопіль: 2019, с. 82.

13. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни показників цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру при застосуванні ентеросорбції. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції. Science, society, education: topical issues and development prospects; 2019 грудень 16-17; Харків. Харків: 2019, с. 71–75.

14. Мудра УО. Прооксидантно-антиоксидантний статус у хворих на подагру при застосуванні комбінованої терапії. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції. YOUNG SCIENCE 2.0; 2020 лютий 19; Київ. Київ: 2020, с. 52–54.

15. Мудра УО. Вплив супутньої патології печінки на клінічний перебіг подагри. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції.

Priority directions of science development; 2020 березень 2-3; Львів. Львів: 2020, с. 94–95.

16. Андрейчин СМ, Мудра УО, винахідники; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту. Патент України № 138317. 2019 Лист 25.

17. Андрейчин СМ, Мудра УО, винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, патентовласник. Спосіб корекції порушень цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру. Патент України № 143649. 2020 Серп 10.

18. Мудра УО, Андрейчин СМ, винахідники; Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, патентовласник. Спосіб корекції функціонального стану антиоксидантної системи захисту в пацієнтів на подагру. Патент України № 143644. 2020 Серп 10.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2018 р.) *(доповідь, публікація)*;
- XXII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.) *(публікація)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) *(доповідь, публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.) *(доповідь, публікація)*;
- VII Науковий симпозіум «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 08-09 жовтня 2019 р.) *(доповідь, публікація)*;
- I International Scientific and Practical Conference «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Kharkiv, Ukraine 16-17 December 2019) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2. 0» (м. Київ, 19 лютого 2020 р.) *(публікація)*;
- V International Scientific and Practical Conference «Priority directions of science development» (Lviv, Ukraine 2-3 March 2020) *(публікація)*;
- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м.Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 25-26 червня 2020 р.) *(доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
«Тернопільська комунальна
Міська лікарня №2»
Р. Д. Левчук



« 20 » 09 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;

3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів: Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.

4. Назва лікувального закладу: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», ревмокардіологічне відділення.

5. Термін впровадження: 2019 – 2020 роки

6. Загальна кількість спостережень: 25.

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики хворих на подагру доцільно використання термографії для встановлення локалізації та поширення патологічного процесу на ранніх стадіях запальної реакції.

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Зав. ревмокардіологічним відділенням



О. І. Кузів

« 20 » 09 2020 р.

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
«Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Р. Д. Девчук

« 10 » _____ 2020 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 3. Джерело інформації:**
Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», ревмокардіологічне відділення.
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 25.
- 7. Ефективність впровадження:** призначення одночасно із загальноприйнятим лікуванням ентеросорбенту «Карболайн» по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів. Досягнуто прискорення регресу проявів подагри, більшого зниження ендогенної інтоксикації організму, покращення загального стану пацієнтів.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. ревмокардіологічним відділенням



О. І. Кузів

« 10 » _____ 2020 р.

ДОДАТОК В.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
«Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Р. Д. Левчук

« 10 » 09 2010 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», відділення денного стаціонару.
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 20.
- 7. Ефективність впровадження:** покращення діагностики хворих на подагру доцільно використання термографії для встановлення локалізації та поширення патологічного процесу на ранніх стадіях запальної реакції.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. відділенням денного стаціонару

Г. П. Ялінська

« 10 » 09 2010 р.

ДОДАТОК В.4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
«Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Р. Д. Левчук

« 10 » 09 2020 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 3. Джерело інформації:**
Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», відділення денного стаціонару.
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 25.
- 7. Ефективність впровадження:** призначення одночасно із загальноприйнятним лікуванням ентеросорбенту «Карболайн» по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів. Досягнуто прискорення регресу проявів подагри, більшого зниження ендогенної інтоксикації організму, покращення загального стану пацієнтів.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. відділенням денного стаціонару

Г. П. Ялінська

« 10 » 09 2020 р.

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП
«Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Р. Д. Левчук

« 11 » _____ 20 20 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», терапевтичне відділення № 1.
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 20.
- 7. Ефективність впровадження:** покращення діагностики хворих на подагру доцільно використання термографії для встановлення локалізації та поширення патологічного процесу на ранніх стадіях запальної реакції.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. терапев. відділенням № 1



О. К. Хайко

« 11 » _____ 09 20 20 р.

ДОДАТОК В.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Р. Д. Левчук

« 11 » _____ 20 20 р.



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Воли, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 3. Джерело інформації:**
 Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», терапевтичне відділення № 1.
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 20.
- 7. Ефективність впровадження:** призначення одночасно із загальноприйнятим лікуванням ентеросорбенту «Карболайн» по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів. Досягнуто прискорення регресу проявів подагри, більшого зниження ендогенної інтоксикації організму, покращення загального стану пацієнтів.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. терапев. відділенням № 1



О. К. Хайко

« 11 » 09 20 20 р.

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 «30» серпня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерапії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:** Пат. UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерапії Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальних дисциплін «пропедевтика внутрішньої медицини», «внутрішня медицина».
6. **Терміни впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.
7. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Мудрої У. О. у навчальному процесі дозволяє покращити інформованість студентів про спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
8. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес з метою покращити інформованість студентів про спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.

Завідувач кафедри пропедевтики
 внутрішньої медицини та фізіотерапії
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

«30» серпня 2020 р.

C. And

С. М. Андрейчин

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 «11» жовтня 2020 р.

Акт впровадження

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
- Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Мудра Уляна Олегівна.
- Джерело інформації:**
 Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
- Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
- Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальних дисциплін «Пропедевтика внутрішньої медицини», «Внутрішня медицина».
- Терміни впровадження:** жовтень 2019-жовтень 2020 р.
- Результати впровадження:** використання результатів роботи Мудрої У. О. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
- Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри пропедевтики
 внутрішньої медицини та фтизіатрії
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

С. Андрейчин

С. М. Андрейчин

«11» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шульга
 «30» вересня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:** Пат. UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
4. **Впроваджено на кафедрі** первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє покращити інформованість студентів про спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
7. **Зауваження пропозицій:** зауважень немає.

Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги
 та загальної практики - сімейної медицини
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

 Л. С. Бабінець

«30» вересня 2020 р.

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шулгай
 «20» листопада 2020 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
4. **Впроваджено** на кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019- 2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Мудрої У. О. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги
 та загальної практики - сімейної медицини
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

 Л. С. Бабінець

«20» листопада 2020 р.

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шутьгай
 «21» вересня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
 Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ИИ, Корильчук НИ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97-102.
 Пат. UA 143649 A61K 38/19 (2006.01) Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u 2020 00625 від 03.02.2020 р.
8. **Впроваджено** на кафедрі терапії і сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
4. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів щодо способів діагностики та корекції цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.
6. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини
 навчально-наукового інституту
 післядипломної освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



М.В. Гребеник

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шульгай
 «21» вересня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фіззіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
4. **Впроваджено** на кафедрі терапії і сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів щодо діагностики та лікування ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини
 навчально-наукового інституту
 післядипломної освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



М.В. Гребеник

«21» вересня 2020 р.

ДОДАТОК В.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шулгай
 «22» вересня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:** Пат. UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
4. **Впроваджено** на кафедрі терапії і сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє покращити інформованість лікарів-інтернів, про спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини
 навчально-наукового інституту
 післядипломної освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



М.В. Гребеник

«22» вересня 2020 р.

ДОДАТОК В.14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шульгай
 «19» жовтня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:** Пат. UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє покращити інформованість студентів про спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



С.І. Сміян

«19» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шульгай
 «19» жовтня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
4. **Впроваджено на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.**
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо діагностики та лікування ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



С.І. Сміян

«19» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 «19» жовтня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
 Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ІІІ, Корильчук НІ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97-102.
 Пат. UA 143649 A61K 38/19 (2006.01) Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u 2020 00625 від 03.02.2020 р.
8. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
4. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.
6. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

С.І. Сміян С.І. Сміян

«19» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 проф.  А.Г. Шулгай
 «10» жовтня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
4. **Впроваджено** на кафедрі клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо діагностики та лікування ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри клінічної фармації
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор

 О.С. Самогальська

«10» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

проф.  А.Г. Шульгай
 «10» лютого 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
 Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ІІІ, Корильчук НІ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97-102.
 Пат. UA 143649 А61К 38/19 (2006.01) Спосіб корекції порушень цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u 2020 00625 від 03.02.2020 р.
8. **Впроваджено** на кафедрі клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
4. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів діагностики та корекції цитокінової ланки імунітету у хворих на подагру.
6. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри клінічної фармації
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



О.Є. Самогальська

ДОДАТОК В.19



 «Тернопільська університетська лікарня» ТОВ
 «19» лютого 2020 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
- 4. Назва лікувального закладу:** КНП «ТУЛ» ТОВ, ревматологічне відділення.
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 40.
- 7. Ефективність впровадження:** для покращення діагностики хворих на подагру доцільно використання термографії для встановлення локалізації та поширення патологічного процесу на ранніх стадіях запальної реакції.
- 8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. ревматологічним відділенням  О. С. Маховська

«19» лютого 2020 р.

ДОДАТОК В.20



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Інтерв'яльний центр КНП
 «Тернопільська університетська лікарня» ТОВ
 В.Є. Білхар
 «19» жовтня 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;

3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів: Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.

4. Джерело інформації:

Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.

Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ІИ, Корильчук НИ. Показатели интерлейкинов и термографии суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97-102.

Пат. UA 143649 A61K 38/19 (2006.01) Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патенто власник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u 2020 00625 від 03.02.2020 р.

5. Назва лікувального закладу: КНП «ТУЛ» ТОВ, ревматологічне відділення

6. Термін впровадження: 2020 рік.

7. Загальна кількість спостережень: 27

8. Ефективність впровадження: призначення одночасно із загальноприйнятним лікуванням ентеросорбенту «Карболайн» по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів дозволило підвищити ефективність проведеного лікування, про що свідчило прискорення регресу проявів подагри, зменшення вмісту цитокинів в сироватці крові, покращення загального стану пацієнтів.

9 Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

Зав. ревматологічним відділенням

 О. С. Маховська

«19» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.21


 «Тернопільська національна академія медичних наук» ТОНА
 Генеральний директор КНП
 «Тернопільська університетська лікарня» ТУЛ
 В.С. Бажар
 «19» лютого 2020 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000;
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Андрейчин Сергій Михайлович; Мудра Уляна Олегівна.
- 4. Джерело інформації:**
Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019; 3:64-70.
Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
- 5. Назва лікувального закладу:** КНП «ТУЛ» ТОН, ревматологічне відділення.
- 6. Термін впровадження:** 2019 – 2020 роки.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 40.
- 8. Ефективність впровадження:** призначення одночасно із загальноприйнятими лікуваннями ентросорбенту «Карболайн» по 1 чайній ложці 3 рази на день протягом 10 днів за 2 год до або після прийому їжі чи медикаментозних засобів. Досягнуто прискорення регресу проявів подагри, більшого зниження ендогенної інтоксикації організму, покращення загального стану пацієнтів.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 10. Відповідальний за впровадження:**

Зав. ревматологічним відділенням


О. С. Маховська

«19» лютого 2020 р.

ДОДАТОК В.22



«ЗАТВЕРДЖУЮ»


Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України
І.В.Геруш

2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
Mudra UO, Andreychyn SM. Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Medical and Clinical Chemistry. 2019;3:64-70.
Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження, у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо діагностики та лікування ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи організму в хворих на подагру.
7. **Зауваження пропозиції:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України
д. мед. н., професор



О.С. Хухліна

«16» лютого 2020 р.

ДОДАТОК В.23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 Додент  І.В.Геруш
 2020 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:** Пат. UA 138317 A61B 6/00 (2019.01) Спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u201904805 від 06.05.2019 р., опубл. 25.11 2019, Бюл. № 22.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи дозволяє покращити інформованість студентів про спосіб діагностики загострення хронічного подагричного артриту.
7. **Зауваження пропозицій:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
 клінічної фармакології та професійних хвороб
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 д. мед. н., професор



О.С. Хухліна

«16» жовтня 2020 р.

ДОДАТОК В.24

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 І.В.Геруш
 2020 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000; д. мед. н., професор Андрейчин Сергій Михайлович; аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії Мудра Уляна Олегівна.
3. **Джерело інформації:**
 Андрейчин СМ, Мудра УО. Оцінка ентеросорбції у хворих на подагру. Буковинський медичний вісник. 2020;1 (93):11-17.
 Мудра УО, Андрейчин СМ, Ганьбергер ІІ, Корильчук НІ. Показатели интерлейкинов и термографин суставов при подагре на фоне энтеросорбционной терапии. Georgian Medical News. 2020;6(303):97-102.
 Пат. UA 143649 А61К 38/19 (2006.01) Спосіб корекції порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру / Андрейчин С. М., Мудра У. О.; заявник та патентовласник Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; заявка № u 2020 00625 від 03.02.2020 р.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Терміни впровадження:** 2019-2020 роки.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо способів корекції цитокинової ланки імунітету у хворих на подагру.
7. **Зауваження пропозицій:** зауважень немає.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
 клінічної фармакології та професійних хвороб
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України
 д. мед. н., професор

«16» травня 2020 р.



О.С. Хухліна